

점막면역체계

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
김 동 영 · 이 지 은

Mucosal Immune System

Dong-Young Kim, MD and Ji-Eun Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

인체에서 호흡기, 소화기, 비뇨기, 생식기 등의 내면은 점막에 의해서 덮여있으며, 항상 외부로부터 들어오는 무수히 많은 항원이나 병원균들에 노출되어 있다. 따라서 점막은 단순히 통과경로의 역할만을 하는 것이 아니라, 점막면역체계(mucosal immune system)를 통하여 물리적(physical), 면역학적(immunological)으로 일차적인 방어체계로서의 역할도 담당한다. 또한 숙주(host)와 endogenous microorganism(commensal bacteria) 사이의 공생 관계(symbiotic relationship)를 매개하는 역할도 담당하고 있다.¹⁾ 점막면역체계는 자연면역(innate immunity)과 획득면역(acquired immunity)을 통해 넓은 epithelial surface area의 immunological homeostasis를 유지하고 있다.

최근에는 특히 비과 영역에서, 알레르기 비염의 병태 생리 및 치료에 점막면역체계가 깊이 관련되어 있어, 이에 대한 관심이 점차 커지고 있다. 이에 이 논문에서는 점막면역체계에 대한 지식을 증대시킴으로써 알레르기 비염에 대한 이해 및 치료에 도움을 주고자, 점막면역체계의 구성 및 기능, 특징들에 대해 기술하고, 후반부에

이비인후과 영역에서 주된 관심사인 상기도 점막의 면역학적 특징에 대해 기술하고자 한다.

The Uniqueness of Mucosal Immunity

Common mucosal immune system(CMIS)

일반적으로 외부 항원과 병원균(pathogen)은 섭취(ingestion)나 흡입(inhalation)과 같은 정상적인 생리적 기전을 통해서 우리 몸 속으로 들어오게 된다. 따라서 우리의 몸은 이러한 점막 항원(mucosal antigen)과 병원균에 대한 항원 특이적 면역반응(antigen-specific immune response)을 유도하기에 좋은 위치에 organized lymphoid tissue를 형성시켜 놓았다. 대표적인 organized lymphoid tissue로는 소장인 Peyer's patch와 비강연관림프조직(nasal-associated lymphoid tissue, NALT)이 있으며, 이들은 점막의 대표적인 면역글로불린인 IgA 생성을 유도하는 inductive site로 알려져 있다. 이들은 또한 dendritic cell과 macrophage와 같은 antigen-presenting cell(APC)과의 상호 작용을 통해서 effector and memory B cell, T cell을 생성하는데 필요한 B cell, T helper(Th) cell, cytotoxic T lymphocyte(CTL)와 같은 모든 immunocompetent cell을 보유하고 있다. 이러한 항원 특이적 B cell과 T cell은 림프관을 통해서 inductive site를 떠나게 되고, 혈류를 타고 순환하여 멀리 떨어진 mucosal effector site로 이동하게 된다. 이러한 effector site는 위장관(gastrointestinal tract), 호흡

교신저자 : 김동영, 110-744 서울 종로구 대학로 101
서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 2072-2448 · 전송 : (02) 745-2387
E-mail : dongkim@snu.ac.kr

기(respiratory tract), 비뇨생식기(genitourinary tract) 등의 점막 고유층(lamina propria, LP)에 해당한다(Fig. 1). 이 mucosal effector site에서 항원 특이적 IgA-committed B cell, Th1 cell, Th2 cell은 regulatory cytokine을 통해서 서로 상호작용을 하여, secretory IgA (S-IgA) 항체를 생성하기 위한 각자의 역할을 수행하

게 된다. 이렇게 생성된 S-IgA 항체는 점막 표면에서 외부로부터 침입하는 항원과 병원균에 대한 최일선의 방어 역할을 담당하게 된다.²⁾ 따라서 IgA-committed B cell을 생성하는 inductive site(Peyer's patch나 NALT와 같은 organized lymphoid tissues)와 S-IgA를 생산하는 effector site(lamina propria)로 구성되는 com-

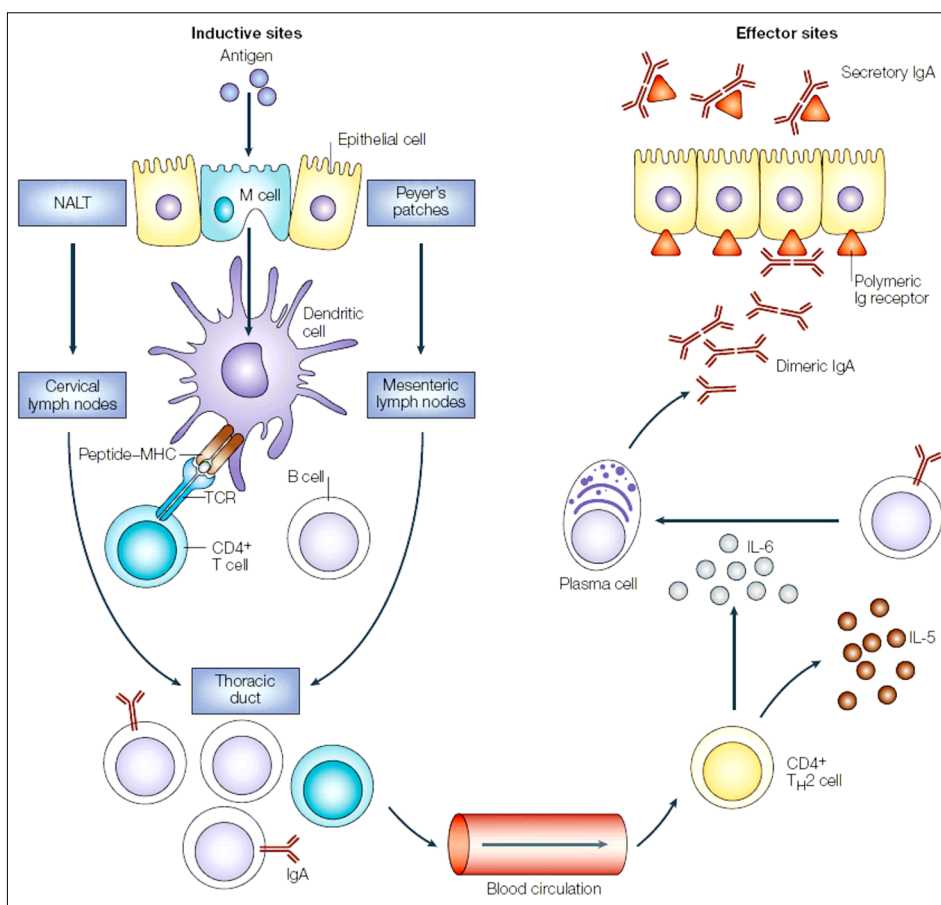


Fig. 1. The common mucosal immune system. Luminal antigens are transported to the nasopharynx-associated lymphoid tissue (NALT) and Peyer's patches through microfold (M) cells that are present in the epithelium overlying NALT and Peyer's-patch follicles. Dendritic cells process and present antigens to T cells in these lymphoid tissues. CD4⁺ T cells that are stimulated by dendritic cells then preferentially induce IgA-committed B-cell development in the germinal center of the lymphoid follicle. After IgA class switching and affinity maturation, B cells rapidly migrate from NALT and Peyer's patches to the regional cervical lymph nodes and mesenteric lymph nodes respectively, through the efferent lymphatics. Finally, antigen-specific CD4⁺ T cells and IgA⁺ B cells migrate to effector sites (such as the nasal passage and intestinal lamina propria) through the thoracic duct and blood circulation. IgA⁺ B cells and plasmablasts then differentiate into IgA-producing plasma cells in the presence of cytokines (such as interleukin-5 (IL-5) and IL-6) that are produced by T helper 2 (Th2) cells, and they subsequently produce dimeric (or polymeric) forms of IgA. These dimeric forms of IgA then become secretory IgA by binding to polymeric Ig receptors (which become the secretory component in the process of secretory IgA formation) that are displayed on the monolayer of epithelial cells lining the mucosa. Secretory IgA is then released into the nasal passage and intestinal tract. TCR : T-cell receptor (Adapted from *Nat Rev Immunol* 2004;4:699-710).

mon mucosal immune system (CMIS)은 mucosal vaccine과 mucosal adjuvant의 개발에 필수불가결한 요소인 것이다.

Inductive sites for mucosal immunity

Peyer's patch, 충수(appendix), 단독성 림프결절(solitary lymphoid nodule) 등은 통칭해서 소화기연관림프조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)이라고 불리는데, 위장관의 mucosal inductive site로서 작용하고, 반면에 편도(tonsil)와 아데노이드(adenoid)는 설치류의 비강연관림프조직(nasal-associated lymphoid tissue, NALT)에 해당하는 것으로서 상부 호흡기와 비강, 구강의 inductive site로서 작용한다.³⁾ 최근의 연구에서는 isolated lymphoid follicle (ILF)이 Peyer's patch와 유사한 면역학적 특징을 가지는 것으로 밝혀져, GALT의 일부분으로서 받아들여지고 있다.⁴⁾

Mucosal inductive tissue의 한 예로서 쥐의 소화기에 존재하는 Peyer's patch의 특징들에 대한 연구가 가장 활발히 진행되고 있다.^{5,6)} Peyer's patch의 표면은 follicle-associated epithelium (FAE)이라고 알려진 독특한 상피층으로 덮여 있다. 이 follicle-associated epithelium에는 특수화된 antigen-sampling cell인 microfold (M) cell이 풍부하게 존재하는데, M cell은 cilia를 갖는 주변의 enterocyte와는 달리 irregular and shortened microvilli를 가지는 특징이 있다.⁷⁾ 또한 M cell은 basal membrane 쪽에 명백한 pocket structure를 형성하며, 그 pocket 속에는 T cell, B cell, macrophage 또는 dendritic cell 등이 존재한다. 그 외에 M cell은 작은 cytoplasmic vesicle과 소수의 lysosome도 갖는 것으로 알려져 있는데, 이러한 형태학적 특징들은 위장관 내에 존재하는 항원을 uptake해서 transport하는데 용이하도록 고안된 것이라고 생각된다.⁸⁾ M cell에 의해 uptake된 antigen은 분해(degradation)나 변성되지 않고, 아래에 존재하는 antigen-presenting cell에 온전한(intact) 상태로 전달되는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ M cell은 위장관 내 항원의 uptake 및 transport에 관여할 뿐 아니라, 병원균(pathogen)의 침입 통로(port of entry)로서도 작용한다. Invasive *Salmonella*와 reovirus는 Peyer's patch에 존재하는 M cell을 통해서 침입하여 감염을 일으키

게 된다.^{10,11)} 따라서 M cell은 mucosal immune system으로 통하는 입구(gateway)와 같은 역할을 하는 것으로 생각되어 진다.

Peyer's patch는 해부학적으로 dome 형태를 띠며, follicle-associated epithelium 바로 아래에는 항원 특이적 면역반응의 유발에 필요한 IgA-committed B cell, Th1 cell, Th2 cell, macrophage, dendritic cell 등이 풍부하게 존재하는 영역이 있다. M cell을 통해 항원이 uptake되고 delivery된 후, 항원은 antigen-presenting cell인 dendritic cell에 의해 즉시 처리되어 진다.¹²⁾ Peyer's patch에는 최소한 세가지 종류의 dendritic cell (DC) subpopulation이 있는 것으로 알려져 있다: myeloid DC (CD11b⁺), lymphoid DC (CD8 α ⁺), double-negative DC.¹³⁾ Myeloid DC는 subepithelial dome (SED) 영역에 존재하며, DEC-205와 같은 maturation marker를 발현하지 않기 때문에 미성숙한(immature) 것으로 생각된다. Lymphoid DC와 double negative DC는 cell-mediated immunity (CMI)를 유발시키는 Th1 cell의 분화(differentiation)를 유도할 수 있으며, 반면에 myeloid DC는 mucosal effector site에서 IgA immune response를 유발하는 Th2 cell을 생성한다. 따라서 lymphoid DC와 double negative DC는 DC1 subtype으로 분류되고, myeloid DC는 DC2 subtype으로 분류된다.^{14,15)} 또한 myeloid DC는 무해한 음식 항원(food antigen)에 노출된 후 IL-10과 transforming growth factor- β (TGF- β)를 생성하며, 구강을 통해 주입된 항원에 대한 systemic unresponsiveness (구강 면역관용, oral tolerance)를 유발하는 Th3 또는 regulatory T (Treg) cell의 분화를 매개하는 것으로 생각된다.¹³⁾ Subepithelial dome 영역에 존재하는 myeloid DC는 chemokine receptor CCR6를 발현하고, 그 ligand인 CCL20는 follicle-associated epithelium에서 발현된다. 성숙한 myeloid DC는 chemokine receptor CCR7을 과발현하고, subepithelial dome 영역에서 interfollicular region (IFR)으로 이동하여 T cell과 상호작용을 하게 된다.¹³⁾

B cell의 분열(division)이 활발히 일어나는 곳인 germinal center를 포함하는 follicle (B cell 영역)은 Peyer's patch의 dome 영역 밑에 위치한다. Peyer's patch의 germinal center에는 μ -to α -gene conversion에 필

수적인 activation-induced cytidine deaminase (AID)를 발현하는 많은 수의 IgM⁺B220⁺ B cell이 존재한다.¹⁶⁾ 이전의 연구에서, Peyer's patch로부터 분리된 IgM⁺IgA⁻ B cell을 TGF-β와 함께 배양하였을 때, IgM⁻IgA⁺ B cell이 생성된다는 보고가 있었다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 따라서, Peyer's patch의 germinal center는 IgM에서 IgA로의 빈번한 B cell isotype switch와 함께 affinity maturation이 일어나는 곳으로 생각되며,¹⁸⁾ surface IgA positive (sIgA⁺) B cell의 대부분이 존재한다. 이런 post-switch IgA-committed B cell은 chemokine receptor와 그 ligand의 상호작용(α₄β₇-integrin-MADCAM1, CCR9-CCL25)에 의해서 mucosal effector tissue (intestinal lamina propria)로 이동한다.^{20,21)}

모든 주요한 T cell subset은 B cell 영역에 인접해서 발견된다(T cell-dependent zone). 이 T cell들은 성숙한 것으로서, 거의 모두가 αβTCR⁺ T cell(αβT cell)이다. 약 65%의 αβT cell은 CD4⁺CD8⁻ T cell로서, T helper cell의 특성을 나타낸다. 위에서 언급한 바와 같이, 독특한 dendritic cell subset에 의해 항원이 제공(presentation)된 후에, 이 T helper cell은 각각 antigen-specific cell-mediated immunity 또는 IgA response의 induction과 regulation에 관여하는 Th1 또는 Th2 type cell로 분화될 수 있다. 약 30%의 αβT cell은 CD4⁻CD8⁺ T cell로서, cytotoxic T lymphocyte의 전구 세포(precursor)를 포함한다.²²⁾ 따라서, organized inductive tissue는 항원 특이적 점막면역반응을 유발하는데 필요한 모든 immunocompetent cell을 갖고 있다는 것을 알 수 있다.

Effector sites for mucosal immunity

Mucosal inductive site에서 항원에 처음 노출된 후, sIgA⁺ B cell, CD4⁺ Th1/Th2 cell, CD8⁺ T cell과 같은 mucosal lymphocyte들은 멀리 떨어진 mucosal effector tissue로 이동하기 위해 common mucosal immune system의 peripheral lymph node, thoracic duct, bloodstream을 통해 inductive site를 떠나게 된다(Fig. 1). IgA isotype 중의 하나인 S-IgA는 mucosal surface에서 방어 역할을 담당하는 주된 면역글로불린으로서, Peyer's patch나 NALT와 같은 organized lymphoid

inductive tissue에서 기원하는 immunocompetent cell에 의해 위장관, 상부 호흡기, 비강, 중이, uterine and reproductive mucosa, glandular tissue (salivary, lactating mammary, prostate) 등에서 국소적으로 생성된다. 이런 별개의 두 site, 즉, 항원의 uptake가 최초로 이루어지는 inductive site와, S-IgA가 생성되는 effector site는 common mucosal immune system의 개념에서 가장 중요한 부분이다.²³⁾

Peyer's patch와 마찬가지로, 위장관의 점막 고유층은 가장 많은 연구가 진행된 mucosal effector tissue이다. Effector site에서 sIgA⁺ B cell은 S-IgA를 생성하기 위해 최종적으로 IgA plasma cell로 분화하는데, 이 과정은 항원 특이적 Th1 cell, Th2 cell, sIgA⁺ B cell, 그리고 epithelial cell에 의해서 형성된 mucosal inducte에 의해 촉진된다. 이러한 mucosal effector site에는 특징적으로 Th1과 Th2 cytokine array가 존재하는데, 이는 많은 숫자의 IgA antibody-producing cell을 공급하는데 필요한 특징적인 B-cell differentiation pathway를 촉진하는데 적합한 환경을 제공한다. 즉, Th1-derived IL-2와 Th2-derived IL-5, IL-6, IL-10은, sIgA⁺ B cell의 preferential activation과 clonal expansion, 그리고 IgA plasma cell로의 최종적인 분화를 위해 중요한 IgA-enhancing cytokine이다.²⁴⁾ 이 plasma cell들은 dimeric 또는 polymeric 형태의 IgA를 생성하고, 이는 epithelial cell에 의해서 생성되는 secretory component(SC)와 결합하여 S-IgA를 형성하게 된다. Secretory component의 생성은, Th1(IFN-γ)과 Th2(IL-4) cytokine에 의해 모두 upregulation 된다는 것이 알려져 있다(Fig. 1).²⁴⁾ 이 중요한 mucosal IgA binding molecule인 secretory component는 intestinal lamina propria의 IgA plasma cell에 의해 생성된 dimeric 또는 polymeric 형태의 IgA를 상피세포를 통해 active transport하는 polymeric Ig receptor (pIgR)의 일부분으로 알려져 있다.²⁵⁾

Role of mucosal Th1 cells, Th2 cells and Tr cells in the induction and regulation of IgA response

점막 면역(mucosal immunization)은 사용된 항원, adjuvant, antigen delivery vehicle의 성질에 따라 항원

특이적 Th1- 또는 Th2-type response를 유발한다. 예를 들면, *Salmonella*와 같은 intracellular pathogen을 주입하면, IFN- γ , IL-2, TNF- β 를 분비하는 Th1 cell을 형성하게 된다.²⁶⁾ *In vivo*에서, 쥐의 Th1-type immune response는 cell-mediated immunity와 IgG2a 생성을 특징으로 하는 B-cell response와 연관된다. IFN- γ 는 쥐에서 IgG2a antibody 생성을 담당하는 주요한 cytokine이다.²⁷⁾ 한편, soluble protein antigen과 함께 mucosal adjuvant로서 사용되는 cholera toxin (CT)은 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10을 생성하는 항원 특이적 Th2 cell을 유도한다.²⁸⁾ 이러한 Th2-type cytokine 중에서는 IL-4가 μ heavy chain을 γ subclass(IgG1)와 ϵ subclass(IgE)로 변환(switch)시킨다고 알려져 있다.²⁹⁾ 또한, Th2 cell은 쥐에서 IL-5와 IL-6의 생성을 통해서 IgA response를 지원하는 주요한 major helper phenotype으로 생각된다. 게다가, Th1과 Th2 cell은 모두 자신들이 분비하는 cytokine에 의해서 상호적으로(reciprocally) 조절되고 있다. 즉, Th1 cell은 IFN- γ 에 의해서, Th2 cell은 IL-4와 IL-10에 의해서 조

절된다.^{30,31)} 이러한 cytokine들은 mucosa-associated compartment에서 적절한 immunological homeostasis를 유지하는데 중요한 역할을 담당하고 있다(Fig. 2).

최근의 연구에서, naive precursor로부터 Th1 또는 Th2 type cell로의 분화는 독특한 dendritic cell(DC) subtype, 즉, DC1과 DC2에 의해서 조절된다고 밝혀졌다.¹⁴⁾ 이러한 점에서, 세균 감염은 최초로 toll-like receptor(TLR : TLR2와 TLR4)를 자극하여 dendritic cell을 활성화 시키고, 주로 IL-12와 같은 Th1-type inducing cytokine의 생성을 유도한다.³²⁾ 따라서, TLR-stimulated dendritic cell은 Th1 cell type으로의 T cell differentiation을 유도하는 경향이 있다(Fig. 2). 그러나, 기생충이나 특정 세균에 노출된 후, 어떤 toll-like receptor의 자극에 의해서 dendritic cell이 Th2 cell differentiation을 유발시킬 수 있는지는 아직 불확실하다.³³⁾ 비록 IL-4가 Th2 pathway를 유도하는데 주요한 역할을 담당하고 있다고 알려져 있으나, 이 초기 IL-4의 cellular source는 명확히 밝혀져야 할 부분이다.³⁴⁾ 한편으로는 NKT cell이 IL-4 생성에 효과적인 세포군으로 알려져 있다.³⁵⁾

최근에, Th3 cell과 Treg cell과 같은 immune-suppressive cytokine(IL-10, TGF- β)-producing T cell이 보고되었다. 이런 suppressor-type cell은 protein antigen이 구강을 통해 노출(oral exposure)된 후 유도될 수 있다.^{36,37)} Th3 cell이 생성한 TGF- β 는 IgA isotype switch를 촉진시키고, Th1과 Th2 cell 모두에 대해 억제적인 특성을 갖는다.³⁷⁾ Treg cell은 IL-4 대신에 IL-10을 생성하고, Th cell response를 억제하는 특징을 갖고 있다.³⁶⁾ Treg cell과 Th3 cell에 의해서 생성되는 regulatory(또는 suppressive) cytokine은 점막 표면에서 특징적인 편향된 면역 침묵(polarized quiescent condition)을 유발하는데 기여하는 것으로 생각된다(Fig. 2).

Immunological Features of NALT

쥐에서 NALT는 nasopharyngeal duct의 양쪽에, cartilaginous soft palate의 dorsal side에서 발견되며, 인간의 Waldeyer's ring에 해당되는 것으로 간주된다.^{38,39)}

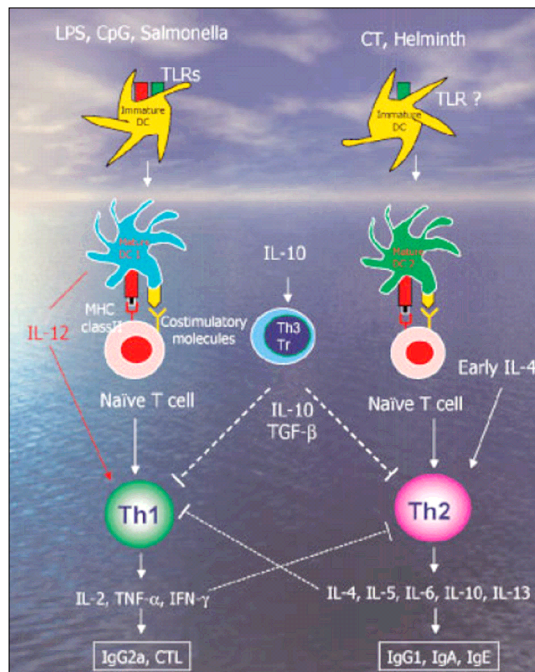


Fig. 2. Type of immuno-responses induced by mucosal administration (Adapted from Rev Med Virol 2003;13: 293-310).

또한 최근의 연구에서, NALT와 유사하게 follicle을 형성하는 lymphocyte aggregate가 인간의 nasal mucosa, 특히 2세 이하 소아의 middle concha에서 발견되었다.⁴⁰⁾ 이는 쥐의 NALT에 해당하는 것이 인간에서도 발생할 수 있다는 것을 보여주는 것이다. NALT는 Peyer's patch와 유사하게 follicle-associated epithelium, high endothelial venule (HEV), T-cell과 B-cell-enriched area로 구성되어 있으며, antigen-sampling cell인 M cell이 NALT의 epithelium에 존재한다.⁴¹⁾ Antigen-presenting cell인 dendritic cell과 macrophage도 역시 NALT에서 발견된다.⁴²⁾ 따라서 NALT도 비강으로 주입된 항원에 대한 mucosal immune response를 유발하고 조절하는데 필요한 모든 lymphoid cell들을 갖고 있다. 예를 들어 reovirus를 비강 내로 주입하면, NALT에서 germinal center가 형성되고, 호흡기와 소화기에서 antigen-induced IgA⁺ B cell의 clonal expansion이 유발되어 reovirus-specific IgA가 생성된다.⁴³⁾ 또한 NALT에서 reovirus-specific cytotoxic T lymphocyte가 높은 빈도로 유도된다. 이러한 소견들은 NALT가 mucosal immune system에서 호흡기의 강력한 inductive site라는 것을 보여주는 것이다.

Positive immune response를 유발하는 것 외에도 비강으로 주입된 항원은 systemic unresponsiveness-mucosally induced tolerance의 한 형태-의 유발에도 역시 효과적이라는 것이 밝혀졌다.⁴⁴⁾ 따라서, NALT는 각각 antigen-specific immunity와 tolerance를 유도하기 위해 positive-와 negative-regulatory signal을 생성하는데 관여한다고 알려져 있다. 그러나, NALT에서 점막에 노출된 항원에 대한 tolerance가 유발되는 기전은 아직 확실치 않다.

Th0 environment

쥐의 NALT에서 분리된 CD4⁺ T cell에서 Th1과 Th2 cytokine을 생성하는 mRNA를 분석하였을 때, Th0 cell의 cytokine profile이 우세함을 보였다. 이는 이 Th0 cell이 비강을 통해 항원에 노출된 직후 Th1 또는 Th2 cell로 분화될 수 있음을 뜻하는 것이다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Naive wild-type mice의 NALT로부터 분리된 CD4⁺ T cell은 Th0 cell이며,⁴⁶⁾ 따라서 그들은 비강으로 주입된 항원의 성질

에 따라 Th1 또는 Th2 cell로 분화할 수 있다. Cholera toxin과 같은 mucosal adjuvant와 함께 비강으로 주입된 단백질 항원(bacterial cell-wall component 또는 virus-associated antigen 등)은 비강뿐만 아니라 비뇨생식기, 호흡기, 소화기 등과 같은 멀리 떨어진 mucosal effector site에서 항원 특이적 IgA-producing B cell의 생성을 촉진시키는 Th2-type response를 유발시킨다.^{45,48,49)} 반면에, 특정 항원을 발현하는 recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin(rBCG)로 비강 면역을 시도하면, Th1-cell-mediated immunity가 유발된다.⁴⁷⁾

IgA class switching

IgA-specific class-switch recombination이 diffuse mucosal effector tissue에서도 발생할 수 있다는 보고는 소화기에서 organized mucosal tissue가 IgA-committed B cell의 생성에 반드시 필요한 것은 아니라는 것을 의미한다.⁵⁰⁾ 그러나, 이러한 새로운 소견은 여전히 논란의 여지가 많다.^{51,52)} Intestinal IgA는 두 종류의 세포, 즉 B1과 B2 cell에 의해서 생성될 수 있다고 알려져 있기 때문에,^{51,53,54)} 흥미로운 가설은 B1 cell의 IgA-specific class-switch recombination은 organized lymphoid structure를 필요로 하지 않고, 반면에 B2 cell의 IgA-isotype switching에서는 필수적이라는 것이다. 이러한 가설을 지지하는 것으로서, gut-associated lymphoid tissue에 존재하는 대부분의 B cell은 B2 cell이고, 반면에 B1 cell은 선택적으로 intestinal lamina propria region에 존재한다는 것이 보고되었다.⁵⁴⁾ 따라서, B2 cell의 IgA-isotype switching을 유도하는 최초의 항원 자극은 Peyer's patch의 dome epithelium(또는 follicle-associated epithelium)에 존재하는 M cell을 통한 antigen sampling에 의해서 제공되고, 반면에 B1 cell에 의한 IgA-specific class-switch recombination (CSR) process는 최근에 새로 발견되었으며, 뚜렷한 lymphoid-like structure를 갖지 않고, lamina propria region에 인접한 villous M cell을 통해 uptake된 항원에 의해서 유도된다고 생각된다.⁵⁵⁾

NALT는 IgA⁺ B-cell response를 유발하는데 있어서 Peyer's patch와 마찬가지로 중요하므로, nasal pas-

sage에서도 IgA-isotype switching이 일어날 수 있는지 여부에 대한 연구가 진행되었다. Isotype switching에 필요한 IgM^+B220^+ B cell은 organized inductive site(NALT)에서는 발견되었으나, respiratory mucosal immune system의 diffuse effector tissue(nasal passage)에서는 발견되지 않았다.⁵⁶⁾ 마찬가지로, IgM^+B220^+ B cell은 위장관의 organized Peyer's patch에서는 발견되었으나, intestinal lamina propria에서는 발견되지 않았다. 따라서, 이 연구에서, IgA class switching을 수행하기 위해 사전에 준비된 IgM^+B220^+ B cell은, NALT와 Peyer's patch 같은 organized mucosa-associated inductive tissue에만 선택적으로 존재함이 밝혀 졌다.⁵⁶⁾ 이 사실은 AID, $I\alpha-C\mu$ circular transcript, $I\mu-C\alpha$ transcript에 특이한 IgA CSR-associated mRNA의 분석에서 다시 한번 입증되었다. AID와 $I\alpha-C\mu$ circular transcript의 발현은 μ - to α -gene conversion 동안에 선택적으로 up-regulation되었다가 급속히 down-regulation되기 때문에, 이러한 molecular event는 IgA class switching을 수행하고 있는 B cell의 표지(hallmark)로서 인식되고 있다.⁵⁷⁾ $I\mu-C\alpha$ transcript의 발현은 IgA-specific CSR의 종결을 나타낸다.⁵⁰⁾ 이 분석에서 AID, $I\alpha-C\mu$ circular transcript, $I\mu-C\alpha$ transcript 특이적 mRNA의 발현은 NALT와 Peyer's patch 같은 organized mucosal inductive tissue에 국한되었고, nasal passage와 intestinal lamina propria 같은 diffuse effector tissue에서는 발견되지 않았다.⁵⁶⁾ 또한 이러한 organized mucosal lymphoid tissue는 B2 cell과 연관되어 있다고 알려져 있다.⁵⁴⁾ 따라서 이런 소견으로부터, 최소한 B2 cell에 의한 IgA class switching은 aero-digestive tract에서 NALT와 Peyer's patch 같은 organized lymphoid structure를 필요로 한다는 것을 알 수 있다. 또한 NALT는 high-affinity IgA를 분비하는 memory B cell의 생성에 중요한 부위라고 최근에 밝혀 졌다.⁵⁸⁾ 이상을 종합하여 볼 때, NALT는 항원 특이적 Th1 또는 Th2-cell-mediated response와 B-cell immune response의 유도과 조절에 필요한 모든 immunocompetent cell을 갖고 있다는 것을 알 수 있다.

Differences between NALT- and Peyer's-patch-initiated immune responses

NALT와 Peyer's patch는 같은 형태의 immunocompetent cell들을 갖고 있을 뿐만 아니라, 유사한 면역학적 특징과 생물학적 기능을 갖는 것으로 생각된다. 따라서 구강 면역(oral immunization)과 마찬가지로, 비강 면역(nasal immunization)도 멀리 떨어진 mucosal effector tissue에서 항원 특이적 Th1- 또는 Th2-cell-mediated response와 IgA response를 유발할 수 있다고 알려져 있다.^{1,45,47-49,59)} 그러나, 일반적으로 NALT-targeted immunization은 호흡기와 생식기에서 효과적으로 항원 특이적 면역반응을 유발하고, 반면에 Peyer's patch-targeted immunization은 위장관에서 보호 면역(protective immunity)의 생성을 촉진시킨다.^{1,59)} 또한, 비강 면역는 IgA-committed B cell에서 CCR10과 $\alpha_4\beta_1$ -integrin을 높은 수준으로 발현시키고, 이들의 ligand인 CCL28과 VCAM1을 발현하는 호흡기와 비뇨생식기로 IgA-committed B cell의 이동을 효과적으로 유도한다는 사실은 구획화된(compartmentalized) common mucosal immune system의 개념을 뒷받침하는 것이다.^{60,61)} 이와는 반대로 구강 면역에 의해 유발된 IgA-committed B cell은 $\alpha_4\beta_7$ 과 $\alpha_4\beta_1$ -integrin 뿐만 아니라 CCR9과 CCR10을 발현하고, 따라서 MADCAM1 또는 VCAM1과 CCL25 또는 CCL28을 발현하는 소장(small intestine)과 같은 부위로 이동한다.⁶²⁾

NALT와 Peyer's patch는 둘 다 mucosal inductive tissue에 속하는데도 불구하고 면역학적 특징과 생물학적인 기능에서 차이가 나는 것은, 해부학적으로 그리고 환경적으로 독특한 그들의 존재 위치에 기인한다고 여겨진다. 따라서 common mucosal immune system을 겨냥하여 NALT와 Peyer's patch-initiated mucosal immune response를 이용함으로써, mucosal compartment의 전체 또는 특정 부위에서만뿐만 아니라 전신에서 항원 특이적 면역반응-Th1-cell 또는 Th2-cell response, cytotoxic T lymphocyte response, 그리고 IgA와 IgG response-을 유발하는 2세대 점막(비강 또는 구강) 백신(mucosal vaccine)을 개발하는 것은 이론적인 근거가 있다고 할 수 있다(Fig. 1).

Recent Update of Pathogenesis of Allergic Rhinitis

상피 세포와 염증세포의 상호작용-CD 34⁺ hematopoietic progenitor cell

그간의 축적된 연구에서 상피세포가 알레르기 질환의 시작, 유지, 조절에 중심역할을 한다는 것은 잘 알려져 있다. 상피세포는 eicosanoid, endopeptidase의 분비, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α , RANTES, TARC, eotaxin, SCF와 같은 사이토카인 및 케모카인 분비, ICAM-1, VCAM-1 등의 부착물질의 발현을 통해 더 많고 다양한 면역 조절 작용을 가지며, 알레르기 비염의 강화에 기여 할 수 있다. Epithelial cell-derived cytokine thymic stromal lymphopoietin(TSLP)은 일련의 세포 반응을 개시하여 수지상세포로 하여금 Th2를 활성화 시켜 IgE 의존형 알레르기 반응을 일으킨다고 알려져 있으며, 이외에도 상피세포 기원의 IL-25와 IL-33이 알레르기 반응에 기여함이 알려진 바 있다. 최근 발표된 논문에서 CD34⁺ hematopoietic progenitor cell이 전구자(progenitor)로서의 역할 이외에 TSLP와 IL-33에 대한 수용체를 발현하며, 사이토카인에 반응하여 proinflammatory Th2 사이토카인과 케모카인을 분비하는 것으로 밝혀졌다.

맺 음 말

이상에서 기술한 바와 같이 점막면역체계(mucosal immune system)를 이용한 점막면역(mucosal immunization)의 가장 큰 장점은, 지금까지 일반적으로 사용되고 있는 주사형 백신(injection vaccine)의 경우 전신면역반응(systemic immune response)만 유발할 수 있는데 반해, 점막(비강 또는 구강) 백신(mucosal vaccine)은 점막표면(mucosal surface)에서 항원 특이적 secretory IgA를 생산하는 점막면역반응(mucosal immune response)뿐만 아니라 항원 특이적 serum IgG를 생산하는 전신면역반응까지 동시에 유발할 수 있다는 점이다. 앞으로 안전하고, 주사침을 사용하지 않아서 통증이 없으며, 효과적인 미래형 백신 개발이 필요한데, 이런

요건을 충족시킬 수 있는 것이 바로 점막 백신이며, 점막면역학(mucosal immunology) 분야에서의 궁극적인 목표라고 할 수 있다. 즉, 주사를 맞는 대신 코에 주입하거나 먹는 약으로 감염성 질환을 예방할 수 있는 날이 오리라 기대된다.

알레르기 질환에 있어서도, 이전부터 사용해 왔던 면역주사요법이 심각한 부작용으로 인해 그 사용 빈도가 점차 줄어들면서, 앞으로는 sublingual immunotherapy나 nasal immunotherapy와 같은 mucosa-targeting immunotherapy로 점차 대체되어 나갈 것으로 생각되며, 이런 점에서 점막면역체계에 대한 이해와 연구가 이비인후과 의사들에게 더욱 중요한 의미를 갖게 한다고 하겠다.

중심 단어 : 점막면역학 · 비강연관림프조직 · 상기도 · 알레르기 비염.

REFERENCES

- 1) Mestecky J, Blumberg R, Kiyono H, McGhee JR. *Ch. 31. In: Paul WE, editor: Fundamental Immunology. 5th ed. San Diego: Academic Press:2003. p.965-1020.*
- 2) McGhee JR, Mestecky J, Elson CO, Kiyono H. *Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. J Clin Immunol 1989;9(3):175-99.*
- 3) Iijima H, Takahashi I, Kiyono H. *Mucosal immune network in the gut for the control of infectious diseases. Rev Med Virol 2001;11(2):117-33.*
- 4) Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, et al. *Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. J Immunol 2002;168(1):57-64.*
- 5) Czerkinsky C, Anjuere F, McGhee JR, Geroge-Chandy A, Holmgren J, Kieny MP, et al. *Mucosal immunity and tolerance: relevance to vaccine development. Immunol Rev 1999;170:197-222.*
- 6) Boyaka PN, Marinaro M, Vancott JL, Takahashi I, Fujihashi K, Yamamoto M, et al. *Strategies for mucosal vaccine development. Am J Trop Med Hyg 1999;60(4 Suppl):35-45.*
- 7) Owen RL, Jones AL. *Epithelial cell specialization within human Peyer's patches; and ultrastructural study of internal lymphoid follicles. Gastroenterology 1974;66(2):189-203.*
- 8) Owen RL, Cray WC Jr, Ermak TH, Pierce NF. *Bacterial characteristics and follicle surface structure: their roles in Peyer's patch uptake and transport of Vibrio cholerae. Adv Exp Med Biol 1988;237:705-15.*
- 9) Owen RL, Bhalla DK. *Cytochemical analysis of alkaline phosphatase and esterase activities and of lectin-binding and anionic sites in rat and mouse Peyer's patch M cells. Am J Anat 1983;168(2):199-212.*

- 10) Wolf JL, Rubin DH, Finberg R, Kauffman RS, Sharpe AH, Trier JS, et al. *Intestinal M cells: a pathway for entry of reovirus into the host. Science* 1981;212 (4493):471-2.
- 11) Weinstein DL, O'Neill BL, Hone DM, Metcalf ES. *Differential early interactions between Salmonella enterica serovar Typhi and two other pathogenic Salmonella serovars with intestinal epithelial cells. Infect Immun* 1998;66 (5):2310-8.
- 12) Kelsall BL, Strober W. *Distinct populations of dendritic cells are present in the subepithelial dome and T cell regions of the murine Peyer's patch. J Exp Med* 1996;183 (1):237-47.
- 13) Iwasaki A, Kelsall BL. *Localization of distinct Peyer's patch dendritic cell subsets and their recruitment by chemokines macrophage inflammatory protein (MIP)-3 α , MIP-3 β , and secondary lymphoid organ chemokine. J Exp Med* 2000;191 (8):1381-93.
- 14) Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecqec S, Liu YJ, et al. *Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
- 15) Iwasaki A, Kelsall BL. *Unique function of CD11b⁺, CD8 α ⁺, and double-negative Peyer's patch dendritic cells. J Immunol* 2001;166 (8):4884-90.
- 16) Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. *Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. Cell* 2000;102 (5):553-63.
- 17) Coffman RL, Lebnan DA, Shrader B. *Transforming growth factor β specifically enhances IgA production by lipopolysaccharide-stimulated murine B lymphocytes. J Exp Med* 1989;170 (3):1039-44.
- 18) Sonoda E, Matsumoto R, Hitoshi Y, Ishii T, Sugimoto M, Araki S, et al. *Transforming growth factor beta induces IgA production and acts additively with interleukin 5 for IgA production. J Exp Med* 1989;170 (4):1415-20.
- 19) Ehrhardt RO, Strober W, Harriman GR. *Effect of transforming growth factor (TGF)- β 1 on IgA isotype expression. TGF- β 1 induces a small increase in sIgA⁺ B cells regardless of the method of B cell activation. J Immunol* 1992;148 (12):3830-6.
- 20) Bowman EP, Kuklin NA, Youngman KR, Lazarus NH, Kunkel EJ, Pan J, et al. *The intestinal chemokine thymus-expressed chemokine (CCL25) attracts IgA antibody-secreting cells. J Exp Med* 2002;195 (2):269-75.
- 21) Youngman KR, Franco MA, Kuklin NA, Rott LS, Butcher EC, Greenberg HB. *Correlation of tissue distribution, developmental phenotype, and intestinal homing receptor expression of antigen-specific B cells during the murine anti-rotavirus immune response. J Immunol* 2002;168 (5):2173-81.
- 22) London SD, Rubin DH, Cebra JJ. *Gut mucosal immunization with reovirus serotype 1/L stimulates virus-specific cytotoxic T cell precursors as well as IgA memory cells in Peyer's patches. J Exp Med* 1987;165 (3):830-47.
- 23) McIntyre TM, Strober W. *Gut-associated lymphoid tissue: regulation of IgA B-cell development. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, editors. Mucosal Immunology. San Diego: Academic Press;1999. p.319-56.*
- 24) Coffman RL, Seymour BW, Lebnan DA, Hiraki DD, Christiansen JA, Shrader B, et al. *The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. Immunol Rev* 1988;102:5-28.
- 25) Mostov KE, Kraehenbuhl JP, Blobel G. *Receptor-mediated transcellular transport of immunoglobulin: synthesis of secretory component as multiple and larger transmembrane forms. Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77 (12):7257-61.
- 26) Hess J, Ladel C, Miko D, Kaufmann SH. *Salmonella typhimurium aroA- infection in gene-targeted immunodeficient mice: major role of CD4⁺ TCR-alpha beta cells and IFN-gamma in bacterial clearance independent of intracellular location. J Immunol* 1996;156 (9):3321-6.
- 27) Snapper CM, Paul WE. *Interferon-gamma and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production. Science* 1987;236 (4804):944-7.
- 28) Xu-Amano J, Kiyono H, Jackson RJ, Staats HF, Fujihashi K, Burrows PD, et al. *Helper T cell subsets for immunoglobulin A responses: oral immunization with tetanus toxoid and cholera toxin as adjuvant selectively induces Th2 cells in mucosa associated tissues. J Exp Med* 1993;178 (4):1309-20.
- 29) Rousset F, Garcia E, Banchereau J. *Cytokine-induced proliferation and immunoglobulin production of human B lymphocytes triggered through their CD40 antigen. J Exp Med* 1991;173 (3):705-10.
- 30) Coffman RL, Varkila K, Scott P, Chatelain R. *Role of cytokines in the differentiation of CD4⁺ T-cell subsets in vivo. Immunol Rev* 1991;123:189-207.
- 31) Seder RA, Paul WE. *Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4⁺ T cells. Annu Rev Immunol* 1994;12:635-73.
- 32) Reis E, Sousa C, Sher A, Kaye P. *The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection. Curr Opin Immunol* 1999;11 (4):392-9.
- 33) Kaisho T, Akira S. *Toll-like receptors as adjuvant receptors. Biochim Biophys Acta* 2002;1589 (1):1-13.
- 34) D'Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, Montagnoli C, Spreca A, Mencacci A, et al. *Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus Candida albicans. Implications for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo. J Exp Med* 2000;191 (10):1661-74.
- 35) Yoshimoto T, Bendelac A, Watson C, Hu-Li J, Paul WE. *Role of NK1.1⁺ T cells in a Th2 response and in immunoglobulin E production. Science* 1995;270 (5243):1845-7.
- 36) Groux H, O'Galla A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, et al. *A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. Nature* 1997;389 (6652):737-42.
- 37) Weiner HL. *Induction and mechanism of action of transforming growth factor- β -secreting Th3 regulatory cells. Immunol Rev* 2001;182:207-14.
- 38) Kuper CF, Hameleers DM, Bruijntjes JP, van der Ven I, Biewenga J, Sminia T. *Lymphoid and non-lymphoid cells in nasal-associated lymphoid tissue (NALT) in the rat. An immuno- and enzyme-histochemical study. Cell Tissue Res* 1990;259 (2):371-7.
- 39) Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DM, Biewenga J, Spit BJ, Duijvestijn AM, et al. *The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. Immunol Today* 1992;13 (6):219-24.
- 40) Debertin AS, Tschernig T, Tonjes H, Kleemann WJ, Troger HD, Pabst R. *Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): fre-*

- quency and localization in young children. *Clin Exp Immunol* 2003;134 (3):503-7.
- 41) Spit BJ. *Nose-associated lymphoid tissue (NALT) in the rat. Ultramicroscopy* 1987;21:201-4.
 - 42) Porgador A, Staats HF, Itoh Y, Kelsall BL. *Intranasal immunization with cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide and mucosal adjuvant cholera toxin: selective augmentation of peptide-presenting dendritic cells in nasal mucosa-associated lymphoid tissue. Infect Immun* 1998;66 (12):5876-81.
 - 43) Zuercher AW, Coffin SE, Thumheer MC, Fundova P, Cebra JJ. *Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. J Immunol* 2002;168 (4):1796-803.
 - 44) Prakken BJ, van der Zee R, Anderton SM, van Kooten PJ, Kuis W, van Eden W. *Peptide-induced nasal tolerance for a mycobacterial heat shock protein 60 T cell epitope in rats suppresses both adjuvant arthritis and nonmicrobially induced experimental arthritis. Proc Nat Acad Sci USA* 1997; 94 (7):3284-9.
 - 45) Yanagita M, Hiroi T, Kitagaki N, Hamada S, Ito HO, Shimauchi H, et al. *Nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue (NALT) immunity: fimbriae-specific TH1 and TH2 cell-regulated IgA responses for the inhibition of bacterial attachment to epithelial cells and subsequent inflammatory cytokine production. J Immunol* 1999;162 (6):3559-65.
 - 46) Hiroi T, Iwatani K, Iijima H, Kodama S, Yanagita M, Kiyono H. *Nasal immune system: distinctive TH0 and TH1/TH2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively. Eur J Immunol* 1998;28 (10):3346-53.
 - 47) Hiroi T, Goto H, Someya K, Yanagita M, Honda M, Yamana N, et al. *HIV mucosal vaccine: nasal immunization with rBCG-V3J1 induces a long term V3J1 peptide-specific neutralizing immunity in TH1- and TH2-deficient conditions. J Immunol* 2001;167 (10):5862-7.
 - 48) Imaoka K, Miller CJ, Kubota M, McChesney MB, Lohman B, Yamamoto M, et al. *Nasal immunization of nonhuman primates with simian immunodeficiency virus p55_{gag} and cholera toxin adjuvant induces TH1/TH2 help for virus-specific immune responses in reproductive tissues. J Immunol* 1998;161 (11):5952-8.
 - 49) Kurono Y, Yamamoto M, Fujihashi K, Kodama S, Suzuki M, Mogi G, et al. *Nasal immunization induces Haemophilus influenzae-specific TH1 and TH2 responses with mucosal IgA and systemic IgG antibodies for protective immunity. J Infect Dis* 1999;180 (1):122-32.
 - 50) Fagarasan S, Kinoshita K, Muramatsu M, Ikuta K, Honjo T. *In situ class switching and differentiation to IgA-producing cells in the gut lamina propria. Nature* 2001;413 (6856): 639-43.
 - 51) Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Morton HC. *From B to A the mucosal way. Nature Immunol* 2001;2 (12):1093-4.
 - 52) Fagarasan S, Honjo T. *Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. Nature Rev Immunol* 2003;3 (1): 63-72.
 - 53) Kroese FG, de Waard R, Bos NA. *B-1 cells and their reactivity with the murine intestinal microflora. Semin Immunol* 1996;8 (1):11-8.
 - 54) Hiroi T, Yanagita M, Iijima H, Iwatani K, Yoshida T, Takatsu K, et al. *Deficiency of IL-5 receptor α -chain selectively influences the development of the common mucosal immune system independent IgA-producing B-1 cell in mucosa-associated tissues. J Immunol* 1999;162 (2):821-8.
 - 55) Jang MH, Kweon MN, Iwatani K, Yamamoto M, Terahara K, Sasakawa C, et al. *Intestinal villous M cell: an antigen entry site in the mucosal epithelium. Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101 (16):6110-5.
 - 56) Shikina T, Hiroi T, Iwatani K, Jang MH, Fukuyama S, Tamura M, et al. *IgA class switch occurs in the organized nasopharynx- and gut-associated lymphoid tissue, but not in the diffuse lamina propria of airways and gut. J Immunol* 2004;172 (10):6259-64.
 - 57) Iwasato T, Shimizu A, Honjo T, Yamagishi H. *Circular DNA is excised by immunoglobulin class switch recombination. Cell* 1990;62 (1):143-9.
 - 58) Shimoda M, Nakamura T, Takahashi Y, Asanuma H, Tamura S, Kurata T, et al. *Isotype-specific selection of high affinity memory B cells in nasal-associated lymphoid tissue. J Exp Med* 2001;194 (11):1597-607.
 - 59) Yuki Y, Kiyono H. *New generation of mucosal adjuvants for the induction of protective immunity. Rev Med Virol* 2003; 13 (5):293-310.
 - 60) Lazarus NH, Kunkel EJ, Johnston B, Wilson E, Youngman KR, Butcher EC. *A common mucosal chemokine (mucosae-associated epithelial chemokine/CCL28) selectively attracts IgA plasmablasts. J Immunol* 2003;170 (7):3799-805.
 - 61) Kunkel EJ, Kim CH, Lazarus NH, Vierra MA, Soler D, Bowman EP, et al. *CCR10 expression is a common feature of circulating and mucosal epithelial tissue IgA Ab-secreting cells. J Clin Invest* 2003;111 (7):1001-10.
 - 62) Kunkel EJ, Butcher EC. *Plasma-cell homing. Nature Rev Immunol* 2003;3 (10):822-9.