

# 여포 보조 T세포와 여포 조절 T세포의 균형 및 종자중심 형성

박홍재 · 김도현 · 최제민  
한양대학교 자연과학대학 생명과학과

## Germinal Center Formation Controlled by Balancing Between Follicular Helper T Cells and Follicular Regulatory T Cells

Hong-Jai Park, Do-Hyun Kim, Je-Min Choi

Department of Life Science, College of Natural Sciences, Hanyang University, Seoul, Korea

Follicular helper T cells (Tfh) play a significant role in providing T cell help to B cells during the germinal center reaction, where somatic hypermutation, affinity maturation, isotype class switching, and the differentiation of memory B cells and long-lived plasma cells occur. Antigen-specific T cells with IL-6 and IL-21 upregulate CXCR5, which is required for the migration of T cells into B cell follicles, where these T cells mature into Tfh. The surface markers including PD-1, ICOS, and CD40L play a significant role in providing T cell help to B cells. The upregulation of transcription factor Bcl-6 induces the expression of CXCR5, which is an important factor for Tfh differentiation, by inhibiting the expression of other lineage-specific transcription factors such as T-bet, GATA3, and RORγt. Surprisingly, recent evidence suggests that CD4 T cells already committed to Th1, Th2, and Th17 cells obtain flexibility in their differentiation programs by downregulating T-bet, GATA3, and RORγt, upregulating Bcl-6 and thus convert into Tfh. Limiting the numbers of Tfh within germinal centers is important in the regulation of the autoantibody production that is central to autoimmune diseases. Recently, it was revealed that the germinal center reaction and the size of the Tfh population are also regulated by thymus-derived follicular regulatory T cells (Tfr) expressing CXCR5 and Foxp3. Dysregulation of Tfh appears to be a pathogenic cause of autoimmune disease suggesting that tight regulation of Tfh and germinal center reaction by Tfr is essential for maintaining immune tolerance. Therefore, the balance between Tfh and Tfr appears to be a critical peripheral tolerance mechanism that can inhibit autoimmune disorders.

**Key Words:** T-Lymphocytes, Helper-Inducer; T-Lymphocytes, Regulatory; Germinal Center; Autoimmunity

### 서 론

보조 T세포는 외부항원에 특이적으로 반응하는 적응면역체계에서 중추적인 역할을 담당한다. 보조 T세포는 항원에 반응하여 활성화되며 항원의 종류에 따라 특이적인 면역반응을 매개하기 위하여 Th1, Th2, Th17, Th9, Treg 등으로 분화가 일어나게 되는데 그

중에서도 여포 보조 T세포(follicular helper T cell, Tfh)는 B세포 지역으로 이동하여 종자중심(germinal center, GC) 형성에 관여하게 된다. Tfh가 활성화되면 종자중심에서 B세포가 활성화되어 항체생산이 증가하고 기억 B세포의 분화가 일어나게 되어 더욱 강력한 면역반응을 유도한다. 이러한 일련의 반응이 잘 조절되지 않고 과도하게 일어날 때 자가항체의 증가로 인한 자가면역질환이 발생할 가

**Correspondence to:** Je-Min Choi  
우133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222,  
한양대학교 자연과학대학 생명과학과  
531호  
Department of Life Science, College of  
Natural Sciences, Hanyang University,  
531-ho, 222, Wangsimni-ro, Seongdong-  
gu, Seoul 133-791, Korea  
Tel: +82-2-2220-4765  
Fax: +82-2-2299-3495  
Email: jeminchoi@hanyang.ac.kr

**Received** 5 December 2012  
**Revised** 31 January 2013  
**Accepted** 8 February 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

능성이 있기 때문에 Tfh의 활성화를 효과적으로 조절하는 것이 요구된다. 최근 여포 조절 T세포(follicular regulatory T cell, Tfr)가 조절 T세포의 전구체로부터 유래되어 CXCR5의 발현을 통해 B세포 지역으로 이동하여 Tfh의 수와 종자중심 형성 및 항체생산을 억제하는 역할이 있는 것으로 알려졌지만 더 깊은 연구가 필요한 실정이다. 본 종설에서는 먼저 Tfh의 분화 및 특성과 관련된 시토카인, 전사인자 및 신호전달 기전을 기술하고, 최근 새롭게 알려진 Tfr의 유래와 역할, 그리고 종자중심 형성과 자가면역질환에서의 Tfh 및 Tfr의 역할과 조절 및 응용 가능성에 대해 기술할 것이다.

## 본 론

### 1. Tfh의 유래 및 특성

Tfh는 B세포로 하여금 형질세포로의 분화에 의한 항체생성과 기억 B세포 분화에 중요한 역할을 하는 종자중심에 존재하는 T세포로 알려져 있으며 자가면역관용을 유지하기 위해서 Tfh의 기능을 조절해야 한다[1]. 20여 년 전, 인간 편도선의 종자중심에 CD4 T세포가 보고된 이후[2], 이러한 T세포들에 CXCR5가 발현되는 특징들이 추가적으로 보고됐다[3,4]. Tfh는 B세포와 결합하여 활성화시키는 역할을 하는데 T세포와 B세포의 결합 이후에는 체세포 과돌연변이(somatic hyper-mutation), 클래스 전환(isotype class switching), 항체의 친화도 성숙(affinity maturation), 기억 B세포와 형질세포로의 분화 등이 일어난다[5-8]. Tfh의 대표적인 특징은 IL-21 시토카인 발현 및 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하는 것인데, 이때 일반 T세포가 발현하는 케모카인 수용체 CCR7의 발현은 저해되고, 여포 B세포 지역의 케모카인 리간드 CXCL13에 대한 화학주성을 획득하여 B세포 지역으로 이동하는 성질을 가지게 된다[3,4]. Tfh의 다른 표지자들로 ICOS, CD69, CD95, CD40L, PD-1, CTLA4 등이 있으며 Tfh의 발달과 관련되어 있다[4]. Tfh와 B세포 사이의 CD40과 CD40 리간드(CD40L) 결합이 억제되면 종자중심 반응은 더 이상 일어나지 않고 형태를 잃게 된다[9]. ICOS 혹은 ICOS 리간드(ICOSL)가 결핍되면 종자중심 형성과 클래스 전환은 정상적으로 기능을 하지 못하게 된다[10]. B cell lymphoma 6 (Bcl-6)는 Tfh로 분화하는데 필요한 필수 전사인자로 작용하여 다른 도움 T세포 전사인자들의 발현을 저해하며 케모카인 수용체 CXCR5 발현을 촉진시키는 역할을 한다[11]. Bcl-6가 결핍된 보조 T세포는 케모카인 수용체 CXCR5를 정상적으로 발현하지 못하기 때문에 B세포 지역으로 이동할 수 없게 되어 결국 종자중심 반응이 일어나는데 문제가 생기게 된다. 이러한 사실은 Bcl-6가 Tfh의 분화에 중요한 전사인자임을 의미하는 것이다[12,13]. T-bet, GATA3, RORγt와 같은 전사인자의 발현이 증가되면 Bcl-6의 발현은 저해되며 Th1, Th2, Th17 등으로 분화가 일어나게 된다. 최근에는 이렇게 분화가 일어난 후에 Th1, Th2 및 Th17세포가 유연성(flexibility)을 획득하여

T-bet, GATA3, RORγt의 발현이 낮아지는 대신 Bcl-6의 발현이 증가되어 Tfh로 전환된다는 연구들이 보고되고 있다[14]. 이렇게 형성된 Tfh는 그 유래와 기원에 상관없이 종자중심 형성과 형질세포 및 기억 B세포 분화에 관여하여 체액성 면역반응을 일으키게 된다.

### 2. Tfh 분화 관련 신호전달 기전

최근 연구를 통하여 Tfh의 분화에 IL-6, IL-21과 같은 염증성 시토카인이 중요한 역할을 한다는 결과가 보고되었다[11]. 더불어 IL-6 또는 IL-21 중 한 가지 시토카인이 결핍된 경우에 Tfh 분화가 정상적으로 이루어지지 않는다는 점을 통하여 두 가지 시토카인 모두가 Tfh의 분화에 필수적이라는 점이 알려졌다[15]. IL-6는 T세포 수용체(T cell receptor, TCR) 자극을 받은 인간 미분화 CD4 T세포에서 STAT3 신호전달 기전을 통하여 IL-21의 발현을 증가시키며[16], 발현된 IL-21은 수용체 신호전달 기전을 이용한 양성되먹임을 통하여 IL-21 발현을 재촉진시키는 역할을 한다. 또한, IL-21에 의한 신호 전달에 의하여 Tfh의 전사인자인 Bcl-6 발현이 증가한다는 사실이 알려졌다[17].

Bcl-6는 진화적으로 보존된 zinc-finger 영역이 포함된 전사 조절인자로서, 종자중심 B세포에서 동정되었으며[18], 세포주기, B세포 수용체 신호전달 등을 조절하여 종자중심 B세포의 분화를 조절하는 것으로 밝혀졌다[19]. Bcl-6는 다른 보조 CD4 T세포와 Tfh를 구분 짓는 중요한 전사인자로서, CD4 T세포를 다른 보조 T세포 아형(subset)으로 분화시키는 T-bet, RORγt와 같은 다른 전사인자를 직접적으로 억제하여 Tfh로의 분화를 촉진시키는 기능을 한다는 사실이 보고 되었다[13]. 또한, Bcl-6는 Tfh가 CXCL13 의존적으로 B세포 지역으로 이동하는데 중요한 역할을 하는 케모카인 수용체 CXCR5의 발현을 촉진하며, T세포가 B세포 지역으로 이동하는 것을 방해하는 CCR7과 PSGL-1 케모카인 수용체를 억제하는 것으로 보고되었다[20,21]. Bcl-6는 그 밖에도 다른 Tfh 표지자 단백질인 ICOS, PD-1, BTLA, CD200, SAP 등의 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다[11,22]. 이와 같이, IL-21은 Bcl-6를 매개하여 Tfh의 분화 뿐만 아니라 기능 자체에도 중요한 역할을 하는 핵심적인 시토카인이라고 할 수 있다.

Bcl-6에 대한 대항제(antagonist)인 Blimp-1은 다른 보조 CD4 T세포에서 다량 발현되며 Bcl-6와 Bcl-6에 의하여 유도되는 CXCR5와 같은 유전자의 발현을 조절하여, 결과적으로 Tfh 분화와 기능을 억제하는 것으로 알려진 전사인자이다[11,23]. CXCR5가 발현되지 않는 경우 T세포가 B세포 지역으로 이동하지 않게 되고, 순차적으로 T세포로부터 Bcl-6 발현을 증가시키는 동종의 B세포(cognate B cell)와의 상호작용이 일어나지 않아 Blimp-1을 비롯한 다른 효과기 T세포 전사인자들의 발현이 증가하여 Tfh가 아닌 다른 효과기 세포로 분화가 일어나게 된다[11]. Blimp-1은 IL-6, IL-21에 의해 Bcl-6와 함께 STAT3 신호전달 기전을 매개하여 발현된다[16].

분화된 Tfh에서 발현된 IL-4, IL-21은 Bcl-6, c-Maf와 같은 전사인자에 의하여 조절되며 B세포에 작용한다[24,25]. IL-4는 B세포의 생존과 항체 클래스 전환에 중요한 역할을 하며 일반적으로 Th2세포의 주된 전사인자인 GATA3에 의해 발현되는 Th2 특이적인 시토카인으로 알려져 있지만, 종자중심 B세포의 기능에는 Th2세포의 영향이 극히 미미한 것으로 보고되었다. Tfh는 GATA3 대신 CD150에 의존적으로 IL-4를 발현하여 B세포의 기능을 도와주는 역할을 한다[26]. IL-21은 대체적으로 Tfh에서 발현되는데 형질세포의 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한, Tfh에서 서로 상쇄작용을 하는 두 전사인자인 Bcl-6와 Blimp-1을 동시에 유도하는 시토카인이며 이로 인해 다른 추가적인 전사인자들의 영향에 의하여 어느 한쪽의 신호가 더 강하게 전달되게 된다[17]. 또한, IL-21은 IL-4와 함께 종자중심 발달에도 중요한 역할을 한다는 사실이 이중결핍 마우스를 이용한 실험에서 보고된 바가 있다[27]. Tfh에 의한 B세포 기능 강화는 부분적으로 IL-21 시토카인에 의존적이며, 또한 이러한 작용은 B세포 수용체, CD40 신호전달 기전과 함께 B세포의 증식 및 성숙을 향상시키는 방향으로 나타난다[28,29]. Tfh의 분화를 저해하는 시토카인으로는 IL-2가 있으며, IL-2의 이러한 기능은 STAT5 신호전달 기전을 매개로 이루어진다는 사실이 보고되었다[30].

Tfh는 CD28:CD80/86, ICOS-ICOSL, CD40-CD40L 등 다양한 세포막 수용체를 발현하여 수지상 세포와 B세포와 결합하게 된다[4,9,10]. ICOS는 CD28과 높은 유사성(homologous)을 가지며 TCR을 통해 활성화된 T세포 표면에 발현되는 특징을 지닌다. ICOS가 결핍되면 Tfh의 감소가 일어나며 반대로 ICOS의 발현이 증가하면 Tfh가 확장되고 CD28 결핍 마우스에서도 Tfh가 유지되기에 충분한 신호를 전달한다[10]. ICOS 신호전달은 phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) 활성화에 영향을 받는데 PI3K의 신호세기기가 Tfh에 매우 중요한 이유는 PIP3의 축적을 저해하는 PTEN의 결핍이 결과적으로 Tfh 확장을 야기하기 때문이다. 이러한 결과들은 Tfh 활성화에 있어 PI3K의 중요한 역할과 T세포가 특이적으로 PI3K를 필요로 한다는 것을 알려준다[31]. 또한, PI3K의 단위체(subunit)인 p110 $\gamma$ 가 결핍되면 Tfh의 수가 감소하게 되는데 이것은 ICOS와 PI3K가 Tfh의 분화와 생존에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 따라서 강한 TCR 신호전달은 Tfh 분화에 필수적인 신호로 작용한다.

### 3. Tfr의 유래 및 특성

Foxp3를 발현하는 T세포, 즉 조절 T세포는 자가항원에 대해 반응하는 자가면역질환 또는 과도하게 일어난 면역반응을 억제하고 면역 체계를 조절하여 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다[32]. Foxp3가 결핍된 scurfy 마우스에서 Th1, Th2 및 Th17 반응과 체액면역 반응이 심해지는 것이 관찰되었으며, 이러한 결과는 Foxp3

의 결핍으로 조절 T세포가 정상적으로 기능하지 못해 발생한 것이다[33]. 최근에 발표된 연구결과에 따르면, 조절 T세포가 결핍되면 종자중심의 크기가 커지고 다양한 종류의 항체 생성이 증대되는 것이 보고되었는데, 흥미로운 점은 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하지 못하는 조절 T세포는 종자중심 지역에 접근하지 못한다는 것이다[34]. 또한, 전사인자 Bcl-6 의존적으로 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하는 조절 T세포가 발견되었으며, 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하지 않는 조절 T세포에서 유래되어 CXCR5를 발현한 후, B세포 지역으로 이동하여 Tfh의 활성화 및 종자중심 B세포의 분화를 억제하는 기능을 가진 것으로 밝혀졌다[35]. 이것은 일반적인 조절 T세포가 아닌 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하는 조절 T세포가 종자중심 반응을 특이적으로 조절한다는 것을 의미한다.

이러한 종자중심 특이적 조절 T세포는 여포 조절 T세포라 명명되며 Tfh가 Bcl-6, SLAM 단백질 및 CD28에 의존적으로 발달하는 특성과 조절 T세포가 Foxp3를 발현하는 특성을 공유한다. CXCR5와 PD-1을 발현하는 Tfh의 10-25%가 조절 T세포의 전사인자인 Foxp3를 발현하며 B세포 지역에 위치하여 작용하게 된다. Tfr 발견 초기에는 Tfh가 Foxp3를 발현하게 되면서 조절 T세포의 특성을 부여 받아 Tfr이 되었는지, 아니면 Foxp3를 발현하는 조절 T세포가 Tfh의 특징을 갖게 되어 유래된 것인지에 대한 의문점이 제기되었는데 흉선에서 Foxp3를 발현하는 CD4 T세포와 Foxp3를 발현하지 못하는 CD4 T세포를 함께 이식한 뒤 이 세포들이 수여된 공여 개체에 항원을 주입하면 오직 Foxp3를 발현하는 CD4 T세포만 Tfr이 된다는 결과를 통해 흉선에서 유도된 Foxp3를 발현하는 조절 T세포의 전구체로부터 Tfr이 기인되는 것을 알 수 있게 되었다[36].

Bcl-6는 Tfh의 전사를 조절하는 인자로서 B세포 지역으로 세포가 이동하여 기능을 수행하게 하는데 필수적이며 전사억제인자인 Blimp-1과 서로 상호적으로 작용한다[11]. Blimp-1이 결핍된 Tfr의 숫자가 Blimp-1이 있을 때보다 증가되는 것을 통해 Blimp-1이 Tfr의 숫자를 억제하는 역할을 한다고 볼 수 있다. Tfh와 마찬가지로 Tfr에서도 Bcl-6가 발현되는데 Bcl-6가 결핍된 T세포에서는 Tfr이 생성되지 않았다. 이를 통해, Bcl-6는 Tfr 형성에 필수적인 요소임을 알 수 있다. 최근 연구에서는 정상적인 조절 T세포와 Bcl-6가 결핍된 조절 T세포를 함께 이식한 마우스 모델에 항원을 주입하여 종자중심 반응을 유도한 뒤, Bcl-6가 결핍된 조절 T세포에서 정상 조절 T세포가 이식된 조건에 비해 상당한 양의 항원 특이적 항체가 만들어지는 것이 보고되었다[35]. 뿐만 아니라, 고친화도 항체, 형질세포 및 기억 B세포의 숫자가 증가되는 것을 통해 Tfr이 형질세포 분화 및 친화도 형성과 같은 종자중심 B세포 반응을 조절하는 것을 밝혔다.

Foxp3 특이적으로 디프테리아 독소(diphtheria toxin, DT) 수용체를 발현하는 마우스에 DT를 처리하여 선택적으로 조절 T세포와 Tfr을 제거하면 결과적으로 Tfh의 숫자가 증가되었는데[36], 이를

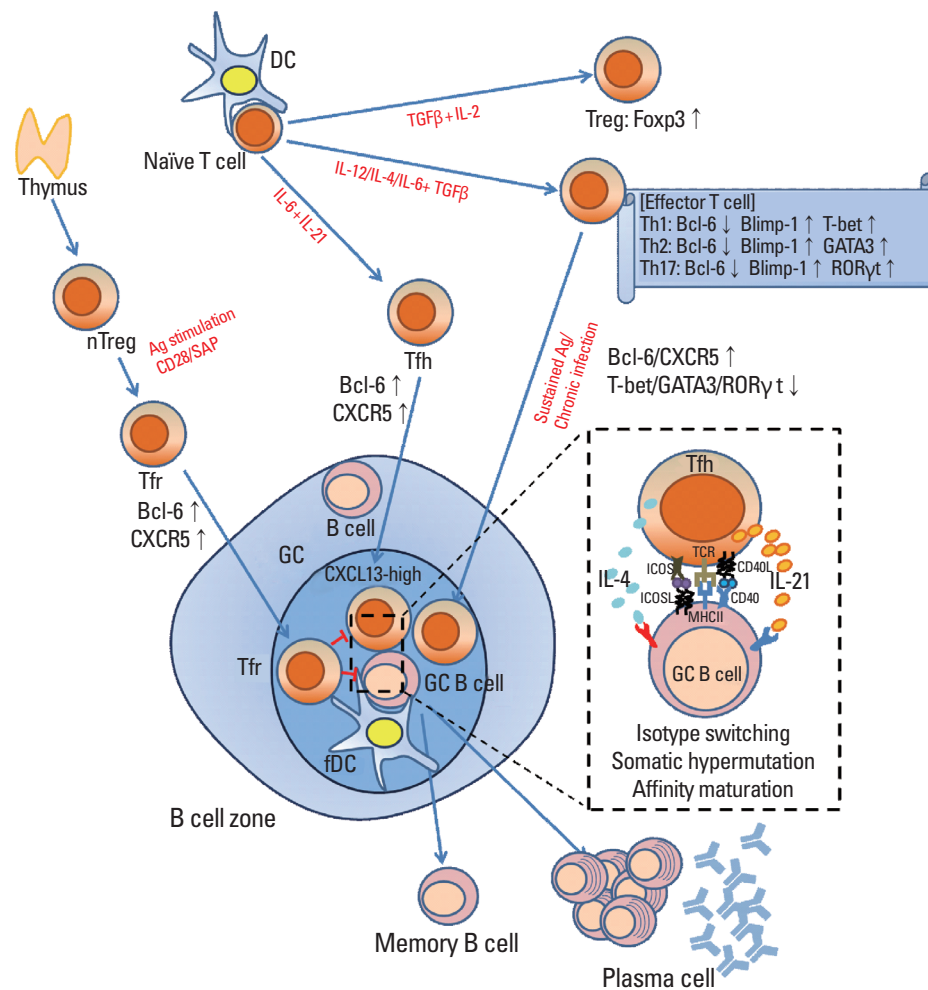


통해 Tfr는 Tfh의 숫자 및 종자중심의 반응을 조절하는데 특화되어 있다는 것을 알 수 있다. 만약 종자중심 반응이 정상적으로 작동하지 못해 면역반응 결핍이 일어나면 암 같은 질병이 일어나게 되는 한편, 종자중심 반응이 조절되지 않으면 자가항체와 같이 스스로를 공격하는 항체가 다량으로 생산되어 자가면역질환과 같은 심각한 질병의 발병으로 연결될 수 있다[37]. 따라서 Tfr는 면역관용 유지를 통해 자가면역반응이 일어나지 않도록 종자중심 반응 및 항체 생산을 조절하는데 중요한 역할을 하게 된다.

#### 4. Tfh와 자가면역질환

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 병태 형성

과 Tfh의 연관성에 대하여 많은 연구가 이뤄지고 있다. SLE는 고열, 오한, 피로 등 다른 질병에서 흔하게 관찰되는 표현형이 복합적으로 나타나는 전신성 자가면역질환으로 다른 질병과의 구분이 매우 어려우며, 전신에 걸쳐 염증반응이 일어나게 된다. Sanroque, BXSb. Yaa, MRL/lpr 등 많은 SLE 질환 마우스 모델과 K/BxN arthritis 쥐 모델에서 자발적 종자중심 형성, 그리고 그에 의한 자가항체의 형성이 관찰되었다[17, 38, 39]. 이러한 종자중심 형성을 매개한 자가면역질환 병태 형성에 Tfh이 중요한 역할을 하고 있으며, IL-21, ICOS, CD40 등 Tfh의 기능을 수행하는 물질들에 의하여 SLE의 형성이 조절된다는 사실이 보고 되었다[40-42]. 또한, 이러한 현상에 Tfh의 전사인자인 Bcl-6가 관여되어 있다는 사실이 자발적으로 SLE 표현



**Fig. 1.** Germinal center formation controlled by Tfh and Tfr. Naïve T cells interact with Ag-presenting DC and differentiate into specific helper T cell subsets upon TCR stimulation under specific cytokine environment. IL-6 and IL-21 activate Bcl-6 expression which determines T cells fate to Tfh by expression of CXCR5. Tfh migrates to B cell area via CXCL13-CXCR5 interaction, and they contribute germinal center (GC) formation with follicular dendritic cells (fDC). Tfh provides T cell help to GC B cell induces isotype class-switching, somatic hypermutation, and affinity maturation via IL-21 and IL-4. For GC formation, interaction between Tfh and B cells essentially mediate through ICOS-ICOSL and CD40-CD40L. GC B cell will differentiate into plasma cells and memory B cells which is necessary for humoral immune responses. Tfh-mediated GC formation is regulated by thymic nTreg-derived Tfr cells expressing Foxp3 and CXCR5. Tfr migrate to B cell area to control Tfh and GC B cell responses which regulate GC formation and humoral response to inhibit autoimmune diseases.

형을 나타내는 sanroque 마우스 모델과 Bcl-6 유전자 결핍 마우스를 교배시킨 마우스를 이용한 연구를 통하여 밝혀졌다. 이 연구를 통하여 야생형(wild type)과 비교하여 증가된 종자중심 형성을 보이는 sanroque 마우스에서 Bcl-6의 유전자를 결손 시키자 자발적 종자중심 형성이 정상 sanroque 마우스에 비하여 감소한다는 사실이 보고되었다[43]. 증가된 IL-21 mRNA 및 혈청 단백질 발현이 BXSB.Yaa 쥐 모델에서 관찰되었으며[17], IL-21 결핍 마우스와의 교배를 통하여 자발적으로 형성되는 SLE 병태가 완화된다는 결과가 보고되었다[44].

Tfh에 의하여 조절되는 또 다른 자가면역질환으로 류마티스관절염을 들 수 있다. 류마티스관절염 환자에게서 자가항체가 증가하는 현상이 관찰되었으며[45], Tfh의 보조를 받은 B세포가 이러한 자가항체의 형성에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다[39]. 자발적으로 관절염이 발생하는 마우스 모델인 KRN/B mouse를 이용한 실험에서 최초 여포 수지상 세포(follicular dendritic cell, fDC)에 의해 형성이 시작된 종자중심을 유지하는데 Tfh가 중요한 역할을 하고 있다는 사실이 밝혀졌으며, 이렇게 형성된 종자중심에서 더 많은 자가항체를 만들어낸다는 사실 또한 입증되었다. Tfh는 fDC에 의하여 형성된 CXCL13을 매개로 화학주성적인 방법으로 B세포 지역으로 이동, fDC 네트워크와 B세포의 반응에 의해 형성된 초기 종자중심을 유지하여 최종적으로 종자중심에서 자가항체를 형성할 수 있는 B세포의 분화를 유지, 질병의 형성에 영향을 준다는 사실이 규명되었다[39].

이처럼 Tfh는 다양한 자가면역질환의 형성에 관여하고 있으며, 그러한 기능은 Tfh에서 발현하는 각종 기능성 표지자 단백질과 시토카인 발현에 의존적이다. Tfh와 B세포의 작용을 통하여 종자중심 성숙에 관여하는 중요한 신호기전인 CD40의 기능을 유전자 변형 및 anti-CD40L 항체 처리와 같은 방법을 통하여 저해할 경우 SLE를 자발적으로 유도하는 마우스 모델들의 병태가 완화된다는 사실이 밝혀졌다[46,47]. 이러한 경향은 anti-ICOSL 항체를 이용하여 ICOS 신호전달 기전을 저해시키는 경우에도 밝혀졌으며[48,49], 더불어 IL-21 항체를 이용하여 IL-21의 기능을 저해시킨 경우 류마티스관절염의 증상이 완화된다는 사실로 미루어보아 Tfh가 발현하는 단백질인 IL-21이 류마티스관절염의 병태 형성에 관여하고 있을 것으로 기대할 수 있다[50]. 이러한 결과들을 통하여 Tfh와 B세포의 상호작용을 억제하여 자가항체-매개 자가면역질환을 조절할 수 있다는 결론을 도출할 수 있다.

## 결론

Tfh는 종자중심을 형성하고 B세포의 활성화와 체액성 면역반응을 유도하는 중요한 세포이다. IL-6와 IL-21에 의해 보조 T세포가 케모카인 수용체 CXCR5를 발현하게 되어 B세포 지역으로 이동할 수

있는 특성을 가지며 CD40L, ICOS 등의 분자를 발현한다. IL-21의 생산 및 Bcl-6의 발현을 조절하는 Tfh의 특성은 다른 보조 T세포들과 구분되는 요소이며, Tfh는 B세포의 활성화 및 종자중심 형성을 유도하여, 형질세포 및 기억 B세포 분화를 유도하게 된다(Fig. 1). Tfh나 종자중심의 반응이 과도해지거나 자가항원에 대한 반응이 유도되면, 자가면역질환을 초래할 수 있다. Foxp3를 발현하는 흉선의 조절 T세포에서 유래되고 Bcl-6, Blimp-1의 발현으로 생성된 Tfr은 케모카인 수용체 CXCR5의 발현에 의해 다른 조절 T세포와 달리 B세포 지역으로 이동하게 된다. Tfr은 Tfh의 기능을 억제하여, 종자중심 형성 및 체액성 면역반응을 조절하여 자가면역관용을 유지한다. 종자중심 형성 및 체액성 면역과 관련한 Tfh와 Tfr의 균형적 작용을 이해하고, Tfh의 과도한 활성화를 조절할 수 있는 전략을 통해, 다양한 자가면역질환에 대한 새로운 치료적 접근 전략을 수립할 수 있을 것으로 기대한다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work is supported by Basic Science Research Program through National Research Foundation of Korea grants (2012-0003073 and 2012-0007210). The authors declare no competing financial interests.

## REFERENCES

- King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (Tfh) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol* 2008;26: 741-66.
- Velardi A, Mingari MC, Moretta L, Grossi CE. Functional analysis of cloned germinal center CD4+ cells with natural killer cell-related features. Divergence from typical T helper cells. *J Immunol* 1986;137:2808-13.
- Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000;192: 1545-52.
- Schaerli P, Willmann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000;192:1553-62.
- Jacob J, Kelsoe G, Rajewsky K, Weiss U. Intracloonal generation of antibody mutants in germinal centres. *Nature* 1991;354:389-92.
- Berek C, Berger A, Apel M. Maturation of the immune response in germinal centers. *Cell* 1991;67:1121-9.
- Liu YJ, Malisan F, de Bouteiller O, Guret C, Lebecque S, Banchereau J, et al. Within germinal centers, isotype switching of immunoglobulin genes occurs after the onset of somatic mutation. *Immunity* 1996;4:241-50.
- MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 1994;12:117-39.
- Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 1998;16:111-35.
- Dong C, Temann UA, Flavell RA. Cutting edge: critical role of inducible costimulator in germinal center reactions. *J Immunol* 2001;166:3659-62.
- Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, Yusuf I, Eto D, Barnett B, et al. Bcl6

- and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science* 2009;325:1006-10.
12. Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ, Yang XO, Tanaka S, Matskevitch TD, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science* 2009;325:1001-5.
13. Yu D, Rao S, Tsai LM, Lee SK, He Y, Sutcliffe EL, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity* 2009;31:457-68.
14. Nakayama S, Takahashi H, Kanno Y, O'Shea JJ. Helper T cell diversity and plasticity. *Curr Opin Immunol* 2012;24:297-302.
15. Eto D, Lao C, DiToro D, Barnett B, Escobar TC, Kageyama R, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell (Tfh) differentiation. *PLoS One* 2011;6:e17739.
16. Diehl SA, Schmidlin H, Nagasawa M, Blom B, Spits H. IL-6 Triggers IL-21 production by human CD4(+) T cells to drive STAT3-dependent plasma cell differentiation in B cells. *Immunol Cell Biol* 2012;90:802-11.
17. Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, Kim HP, Wang G, Qi CF, et al. Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. *J Immunol* 2004;173:5361-71.
18. Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science* 1997;276:589-92.
19. Basso K, Saito M, Sumazin P, Margolin AA, Wang K, Lim WK, et al. Integrated biochemical and computational approach identifies BCL6 direct target genes controlling multiple pathways in normal germinal center B cells. *Blood* 2010;115:975-84.
20. Poholek AC, Hansen K, Hernandez SG, Eto D, Chande A, Weinstein JS, et al. In vivo regulation of Bcl6 and T follicular helper cell development. *J Immunol* 2010;185:313-26.
21. Haynes NM, Allen CD, Lesley R, Ansel KM, Killeen N, Cyster JG. Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1high germinal center-associated subpopulation. *J Immunol* 2007;179:5099-108.
22. Chtanova T, Tangye SG, Newton R, Frank N, Hodge MR, Rolph MS, et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-TH1/TH2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004;173:68-78.
23. Oestreich KJ, Mohn SE, Weinmann AS. Molecular mechanisms that control the expression and activity of Bcl-6 in TH1 cells to regulate flexibility with a Tfh-like gene profile. *Nat Immunol* 2012;13:405-11.
24. Kim JI, Ho IC, Grusby MJ, Glimcher LH. The transcription factor c-Maf controls the production of interleukin-4 but not other Th2 cytokines. *Immunity* 1999;10:745-51.
25. Bauquet AT, Jin H, Paterson AM, Mitsdoerffer M, Ho IC, Sharpe AH, et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat Immunol* 2009;10:167-75.
26. Yusuf I, Kageyama R, Monticelli L, Johnston RJ, Ditoro D, Hansen K, et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150). *J Immunol* 2010;185:190-202.
27. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, Qi CF, Cheng J, Sher A, et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002;298:1630-4.
28. Ettinger R, Sims GP, Fairhurst AM, Robbins R, da Silva YS, Spolski R, et al. IL-21 induces differentiation of human naive and memory B cells into antibody-secreting plasma cells. *J Immunol* 2005;175:7867-79.
29. Kuchen S, Robbins R, Sims GP, Sheng C, Phillips TM, Lipsky PE, et al. Essential role of IL-21 in B cell activation, expansion, and plasma cell generation during CD4+ T cell-B cell collaboration. *J Immunol* 2007;179:5886-96.
30. Johnston RJ, Choi YS, Diamond JA, Yang JA, Crotty S. STAT5 is a potent negative regulator of Tfh cell differentiation. *J Exp Med* 2012;209:243-50.
31. Bossaller L, Burger J, Draeger R, Grimbacher B, Knott R, Plebani A, et al. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. *J Immunol* 2006;177:4927-32.
32. Ono M, Shimizu J, Miyachi Y, Sakaguchi S. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein(high), Foxp3-expressing CD25+ and CD25-regulatory T cells. *J Immunol* 2006;176:4748-56.
33. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
34. Wollenberg I, Agua-Doce A, Hernandez A, Almeida C, Oliveira VG, Faro J, et al. Regulation of the germinal center reaction by Foxp3+ follicular regulatory T cells. *J Immunol* 2011;187:4553-60.
35. Chung Y, Tanaka S, Chu F, Nurieva RI, Martinez GJ, Rawal S, et al. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med* 2011;17:983-8.
36. Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, et al. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 2011;17:975-82.
37. Vinuesa CG, Cook MC. The molecular basis of lymphoid architecture and B cell responses: implications for immunodeficiency and immunopathology. *Curr Mol Med* 2001;1:689-725.
38. Luzina IG, Atamas SP, Storrer CE, daSilva LC, Kelsoe G, Papadimitriou JC, et al. Spontaneous formation of germinal centers in autoimmune mice. *J Leukoc Biol* 2001;70:578-84.
39. Victoratos P, Kollias G. Induction of autoantibody-mediated spontaneous arthritis critically depends on follicular dendritic cells. *Immunity* 2009;30:130-42.
40. Daikh DI, Finck BK, Linsley PS, Hollenbaugh D, Wofsy D. Long-term inhibition of murine lupus by brief simultaneous blockade of the B7/CD28 and CD40/gp39 costimulation pathways. *J Immunol* 1997;159:3104-8.
41. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, Athanasopoulos V, Rui L, Hill KM, et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature* 2005;435:452-8.
42. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, Richez C, Lazaro E, Douchet I, et al. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2010;2:47ra63.
43. Linterman MA, Rigby RJ, Wong RK, Yu D, Brink R, Cannons JL, et al. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2009;206:561-76.
44. Bubier JA, Sproule TJ, Foreman O, Spolski R, Shaffer DJ, Morse HC, 3rd, et al. A critical role for IL-21 receptor signaling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXSB-Yaa mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1518-23.
45. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 2:S1-5.
46. Mohan C, Shi Y, Laman JD, Datta SK. Interaction between CD40 and its ligand gp39 in the development of murine lupus nephritis. *J Immunol* 1995;154:1470-80.
47. Grammer AC, Slota R, Fischer R, Gur H, Girschick H, Yarboro C, et al. Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest* 2003;112:1506-20.
48. Odegard JM, Marks BR, DiPlacido LD, Poholek AC, Kono DH, Dong C, et al. ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production

- via IL-21 in systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2008;205:2873-86.
49. Iwai H, Abe M, Hirose S, Tsushima F, Tezuka K, Akiba H, et al. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. *J Immunol* 2003;171:2848-54.
50. Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1152-63.