

주산기학 연구를 위한 면역개념의 발전과정

동국대학교 일산병원 소아청소년과학교실

김희섭

Development of Immune Reaction Concept for Perinatology

Hee Sup Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University School of Medicine, Ilsan, Korea

Most of perinatalogical phenomena and diseases are closely related with immune reaction. Most of initial immune responses occur through innate immunity and most causes, such as mechanical damage, hypoxia, and hyperoxia, are self and microorganisms are non-self, all of which are related with immune reaction concept. However, researches on perinatology are mainly focused on specific one or two causes of perinatal diseases, so often there is limitation to understand the basic concepts and phenomena of the perinatal diseases. Through understanding of immune reaction concept, we can apply immune reaction theory to researches in perinatology and we can understand phenomena in perinatology through knowledge of immune reaction. Therefore it is essential to understand historical development of immunology and concept of immune reaction for researches and treatment of perinatology.

Key Words: Innate immunity, One-signal theory, Two-signal theory, Danger theory

주산기에서 나타나는 여러 현상은 면역학과 밀접한 연관이 있다. 주산기 현상의 원인으로 저산소증, 감염, 기계적 손상, 과산소증 등 여러 원인에 대해 면역학적 연구가 진행되고 있으나 현상에 대한 부분적인 연구에만 국한되어 있다. 주산기 원인에 의한 면역반응은 일차적으로 선천 면역(innate immunity)과 주로 연관이 되어 있고 각 개별적 원인으로 저산소증, 기계적 손상, 과산소증은 자가(self)이고 감염은 비자가(non-self)로 면역학의 전반적인 공통적인

개념과 연계가 되어 있다. 이러한 주산기 현상과 질환의 한 두가지 원인에 대한 부분적인 현상만 연구를 하면 면역학의 응용에 제한이 있고 따라서 주산기 질환을 이해하고 원인을 규명하는데 제한이 있을 수 밖에 없다. 따라서 이번 종설에서는 면역학의 개념발전 과정을 이해함으로써 면역학의 주산기 현상에 대한 이해와 응용을 돕고자 한다.

본 론

1. 면역반응에 대한 개념의 발전과정

1) One-signal theory

면역반응에 대한 개념의 발전과정에서 중요한 Burnet¹의 이론은 항원특이 수용체가 발현이 되어 항원과 반응을 하면 신호를 보내어 B 세포가 활성화되서 면역반응이 시작된다는 것이다. 이것은 간접적 원형설로 유전자에 기록되어 있는 항체가 만들어진다는 모델로, 이에 반해 Talmage²의 직접 원형설은 항원이 직접 항체를 만드는 원형설이다. 이

Received: 16 June 2015

Revised: 26 June 2015

Accepted: 29 June 2015

Correspondence to: Hee Sup Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University School of Medicine, 27, Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 410-773, Korea

Tel: +82-31-961-7181, Fax: +82-31-961-7188

E-mail: kimhs@dumc.or.kr

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

와 함께 Jerne³는 자연 선택설(natural selection theory)을 제안했는데 항원은 서로 관련된 항체만 반응한다는 것이다. 간접 원형설은 self에 대한 면역반응과 면역학적 관용(tolerance)에 대한 설명을 할 수 없는 직접 원형설의 모순을 설명하는데서 기인한다. 자신에 대해서는 면역반응이 일어나지 않아야 생명이 유지되므로, 이에 대해서 Burnet⁴은 Billingham, Brent, Medawar 등⁵이 발표한 자가반응 세포는 생애초기에 없어진다는 설을 근거로 선택복제설(clonal selection theory)을 제기했다. 우리가 알고 있는 monoclonal antibody는 이러한 개념에서 나온 것이다.

Lederberg⁶는 이에 반해 억제되어 있는 미성숙 림프구를 성숙한 림프구로 활성화시키는 one-signal theory를 제안했다. 그러나 이러한 모델은 합텐(hapten)-운반(carrier) 현상에서 운반체 자체가 면역성을 쉽게 가질 수 있고 합텐은 운반체에 결합되어야만 면역성을 가지는 현상을 설명할 수 없다. 또한 항원의 성질에 따라 반응성 림프구가 활성화 또는 관용되는 연구가 발표되었다.⁷ 이러한 현상을 포함하기 위해 Talmage와 Pearlman⁸이 새로운 제안을 했는데 항원이 응집체가 보체 등과 결합하여 항원 특이 또는 비특이 반응을 유발하여 항체를 생산한다는 것이다.

그러나 one-signal theory에 기초한 설명은 항원에 대한 관용이 면역 항원결정기와 결합한 항원결합체를 접촉하면 없어지는 것과 림프구가 계속해서 변이를 일으키면 자가 면역반응이 일어날 수 있다는 것을 설명할 수 없다.⁹

2) Two-signal theory

이러한 현상을 설명하기 위해 1968년에 Bretscher와 Cohn¹⁰은 새로운 신호를 넣은 모델을 제시 했는데 이것이 흔히 알려져 있는 two signal model이다. 이 제안은 B 세포가 항원 한 개와 반응을 하면 마비가 오나, 두 개 이상의 복합체 또는 두 번째 항체(운반 항체)와 결합하면 두 번째 신호를 유발하여 세포를 활성화 시킨다는 것이다. 이때 항원 복합체와 결합하는 두 번째 항체는 항원과 다른 독립적인 물질이다. 따라서 림프구에 변이가 일어나도 이차 자기 항원 특이클론(self-antigen-specific clone)이 같이 자기반응 운반항체를 만들 가능성이 거의 없어 자기 관용이 있게 된다. 그러나 이 모델의 문제점은 운반 항체와 합텐 항체가 다른 점이 없다는 것이다. 이를 해결하는 유일한 방법

은 이 운반 항체가 생명 초기에 모계에서 받아야 하는데 우리가 경험하는 생명은 성인의 구성체와 태아의 구성체는 다르기 때문에 이 모델은 면역반응 설명에 한계가 있을 수밖에 없다. 1970년 Bretscher와 Cohn¹¹은 이러한 문제점을 시정하는 새로운 Associative Recognition model을 제시 했다. 전 모델은 두개의 신호가 서로 다른 것이나 Associative Recognition model에서는 signal one인 합텐 특이신호에 의해 signal two가 반응한다는 것이다. 따라서 림프구가 이 두 신호를 조절한다는 것이다. 이것은 당시에 항체가 파브리시우스 낭(bursa of Fabricius)에서 생산되고 흉선은 조직적합성(histocompatibility) 항원의 인식과 연관이 된다는 사실이 알려져 이 모델을 지지하게 되었다.^{12,13} 따라서 Bretscher와 Cohn¹¹은 운반항원 반응(carrier-antigen-sensitive) 세포는 흉선과 관련이 있고 humoral-antigen-sensitive 세포는 골수에서 온다고 하였다.

그런데 Lafferty와 Jones¹⁴는 놀랍게도 면역반응이 이종 개체보다 동종에서 더 심한 면역반응을 일으키는 것을 발견 하였다. Lafferty¹⁵는 이러한 현상은 항원 외에 다른 조직적합한 외부 세포와 림프구간의 반응이 있다고 제안하였다. 이들은 동종 자극 세포는 혈소조혈세포에서 온다는 것을 알아냈고 활성화 된 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)는 동종 자극 없이도 외부 항원에 대해 어떠한 세포도 죽인다는 것을 보고 했다. 지금은 연구가 진행되어 이것이 B cell이 결합한 항원을 인식하여 내부의 과정을 거쳐 주조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) class II를 나타내고 도움 T 세포(T-helper cell)에 의하여 인지하기를 기다린다는 것을 알게 되었다.¹⁶

1975년 Lafferty는 Cunningham¹⁷과 함께 동종 상호 반응의 새로운 개념이라는 제목의 제안에서 전반적인 세포 면역반응에 대한 개념을 제시하였다. 면역반응의 시작은 항원과 세포의 접촉 외에도 자극세포와 반응세포가 함께 하여 자극세포에 의해 signal two (나중에 co-stimulator로 명명되었다.)의 분비가 이루어져야 면역 활성화의 요구가 충족이 된다고 하였다. Co-stimulator는 후에 따라 다르기 때문에 자신에 대한 반응이 일어나지 않는다. 그에 반해 Associative Recognition model에서는 second signal이 항원에 따라 다르기 때문에 면역 변이가 일어나

면 자가면역반응이 일어나기 쉽다.

이후 10년 이상 Bretscher와 Cohn이 주장한 second signal (help)에 대해서는 많은 연구가 있어 왔으나 Lafferty와 Cunningham가 제안한 co-stimulator에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았는데 이것은 help는 T 세포에서 오히려 self와 non-self의 구별에 용이할 수 있으나 co-stimulator는 self와 non-self를 구분하지 못해 연구자들의 관심을 갖지 못했기 때문으로 생각된다.

3) Second signal로서의 MHC

1974년에 Zinkernagel과 Doherty¹⁸가 MHC에 의한 T 세포 활성화 제약을 제시하였다. 이러한 발견을 바탕으로 Lafferty와 Cunningham¹⁹은 MHC-encoded molecule이 T 세포에 특정하고 자극세포를 자극하여 co-stimulator를 생산하게 한다고 제안하였다. 이 모델은 동종 반응, MHC에 의한 제한, 정상적인 T 세포 활성화 그리고 co-stimulation을 한가지 설로 설명할 수 있게 하였다.

4) Co-stimulator의 분비와 항원제시세포(antigen presenting cells, APCs)

Jenkins와 Schwartz²⁰는 1987년 gluteraldehyde로 고정된 APCs는 항원으로 T 세포를 자극하지 못하고 면역반응이 일어나지 않아 살아있는 APCs가 완전한 면역 활성화에 필요한 second signal을 생산하는데 없어서는 안된다고 하였다. 항원 자체만으로는 면역반응을 유발 할 수 없다는 면에서는 Associative Recognition model과 같으나 여기에서는 co-stimulation이 면역반응에 필수요건이 된다는 것이다. 이것은 면역반응이 어떻게 시작하는지에 대한 의문인 primer problem을 해결 할 수 있었다. 그러나 이 또한 더욱 해결이 안되는 엄청난 난관에 봉착하는 문제를 낳았다. 즉 면역 관용에 대한 설명을 할 수가 없었다. 이러한 난관에 대해 Jenkins와 Schwartz는 다음에 언급할 Danger model 제안자인 Polley Matzinger와의 의견 교환으로 이 설에 대한 확신을 하게 되었다. Matzinger²¹는 이에 대해 APCs는 self와 non-self를 구별하지 못하므로 co-stimulation의 존재가 면역관용을 설명할 수 없다고 하였다.

5) Janeway의 non-self로서의 미생물

그러던 중 Janeway는 이 문제에 대해 새로운 해결 방안을 내놓았다. 그는 예방접종의 보조제와 주로 면역자극 물

질이 세균에서 온 것으로 보아 APCs는 세균의 분자적 구조(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)에 의해 pattern-recognition receptors (PRRs)이 외부 물질을 인식하고 SNS 인식한다고 했다.²² 즉, APCs와 선천 면역계통의 다른 세포들이 세균 등 감염성 미생물을 인식하는 PRRs군을 표현한다고 하였고 따라서 PRRs가 APCs를 활성화 시키지 않으면 면역반응은 일어나지 않는다고 하였다. 이것은 second signal이 T 세포의 활성화 없이 미생물의 공통 생산물에 의해 유발 된다는 것이다. 우리가 아는 innate immunity와 이와 연관된 toll like receptor 등은 PAMP를 지지해 준다.

그러나 Janeway가 나중에 언급한 바와 같이 이것은 보조제와 세균에 대해서는 설명이 가능하지만 자동면역반응과 이식, 종양에 대해서는 설명할 수 없다.²³ Fuchs 등이 Co-stimulation을 설명하기 위해 저가와 비자가에 대한 영역과 함께 고려하여 봤지만 많은 토론 후에도 역시 PRRs에 의한 설명으로는 면역현상을 이해할 수가 없었다.²⁴

6) Danger theory

앞에서 살펴 본 바와 같이 기존 면역학에서는 면역반응은 외부에 대한 반응으로 외부 신호에 의해 non-self를 인식하는 것으로 생각하고 있다. 그러나 정상인에서 DNA같은 self 항원에 대한 자연적 항체를 가지고 있고 예방접종에는 보조제를 쓰는데 이것은 자연의 세균에서 온 것이 아니다. 몸에는 55,000개의 가능한 펩타이드가 있고 이에 더해 외부 항원에 대한 반응을 유지하면서 1,012개의 서로 다른 B 세포 과 T 세포 유전형이 존재한다. 이러한 현상은 PAMP설로는 설명하기 곤란하다. Matzinger²¹가 주장한 Danger model에서는 면역반응은 내부에서 기인하며 스트레스나 상처를 받은 세포에서 온 내적 신호에 의해 시작한다고 본다. 이것은 면역반응이 self와 non-self와 상관하지 않고 위험 신호 즉 조직의 손상에 의해서 일어난다고 본다. 이 설은 조직이 손상을 받지 않고 세포가 건강한 상태이거나 죽어도 조용히 포식이 되면 면역반응이 일어나지 않으나 세포가 다량으로 죽고 스트레스를 받거나 손상을 받으면 손상이 병원균이나 내적의 어떤 원인인건 면역반응이 일어난다고 본다. 손상 받은 조직에 분비된 물질이 APCs에 의해 인지되고 이를 통해 co-stimulatory신호를 보내

면역반응이 일어난다고 생각한다. 이것은 이식, 중앙 면역, 자가면역 등 여러면역 현상을 설명하는데 상당한 의미를 지닌다.

Danger model에서 경고 신호는 두 개의 종류가 있을 수 있다. 첫째는 pre-packaged이고 둘째는 만들어지는 물질이다. 첫째 pre-packaged 신호로서 미토콘드리아(mitochondria)를 생각할 수 있다. 미토콘드리아는 세포 내에 있고 포식된 apoptotic 세포 밖에 있지도 않아 위험 신호를 보낼 수 있으며 원하지 않는 세균에도 존재한다. Endorphin은 자연계의 morphine과 같은 수용체에서 반응을 하나 외계 물질에 대한 수용체보다 내부 물질에 대한 수용체로 보는 것이 합당하다.²⁵ 다음으로 mannose가 있다. APCs는 항원을 채어 올리는데 도움이 되는 mannose 수용체를 가지고 있다. 그러나 mannose는 포유류 세포외에서는 많이 발견되지 않지만 세포내에서는 당단백질의 형태로는 다량으로 존재한다.²⁶ 이 당단백질이 외부에 분비되기 전까지 sialic acid, galatose 등으로 포장이 된다. 미토콘드리아와 함께 mannose가 많은 전구물질들은 죽은 세포에서 효율적인 전달 역할을 할 것이다. DNA와 RNA도 이에 포함될 수 있다.²⁷ 단지 APCs가 이에 대한 수용체가 있어야 하고 건강한 세포에서는 노출이 되지 말아야 한다. 두 번째에 속하는 경고 신호는 stress에 의해 세포에서 만들어지는 것이다. 열 충격 단백질(heat shock protein, HSP)이 좋은 후보가 될 수 있다. HSP는 열과 찬 것에 의한 쇼크에 의해 만들어지는데 세균 감염에 의해서도 생성된다. 일부 HSP는 항원성 펩타이드를 APC의 MHC 물질에 보낸다.²⁸ 발현되는 신호들은 위험을 받는 세포나 조직으로부터 정보를 받을 수 있을 것이다. 예를 들어 감염 시에만 있는 double stranded RNA는 세포각질 세포로 하여금 interferon- α 를 분비하여 인플루엔자 바이러스를 억제한다.

Danger model 전의 two signal model은 innate immunity, toll like receptor 등 이를 받쳐주는 실제적인 물질이 증명되었으나 Danger model에서 danger signal은 아직 발견되지 않았다. 이것이 증명이 되면 면역학과 인체 개념에 획기적 변화가 있을 것이다.

2. 앞으로의 발전 방향

위의 여러 model은 면역반응의 모든 상황을 설명하지는 못한다. Second signal이 없는 gene-knockout 실험에서는 second signal이 면역반응에 필수적이지 않다는 것을 보여 준다. 그리고 면역반응이 조직과 상태에 따라 달라지고 또한 T 세포의 양은 면역반응에 따라 달라지기 때문에 이러한 요소들도 고려가 되어야 한다. 이러한 사항들을 고려하면서 앞으로 면역반응에 대한 새로운 연구가 진행이 될 것이다.

결 론

주산기의 여러 현상과 질환은 다양한 원인이 있다. 이러한 원인 하나로 질환의 원인을 규명하기에는 어려움과 한계가 있을 수 밖에 없고 질환의 일부만을 이해하는데 맞추어져 있어 연구에 제한이 있다. 주산기 질환은 면역학과 밀접한 연관이 있어 면역학의 역사를 통해 개념을 이해하면 주산기 현상에 대한 이해와 연구 방향 그리고 궁극적으로 치료에 응용이 될 수 있다. 여러 주산기 현상은 장기와 원인이 달라도 지금까지 살펴 본 바와 같이 면역 반응의 분자적 시작은 같거나 비슷하게 시작된다. 따라서 면역학의 전체적인 흐름을 이해하면서 주산기 질환 각각에 대한 연구를 진행하는 것은 주산기 질환에 필요한 요소로 생각이 된다.

References

- 1) Burnet FM. Qualitative differences in the immune response. *Can J Microbiol* 1956;2:153-62.
- 2) Talmage DW. Diversity of antibodies. *J Cell Physiol Suppl* 1957;50 Suppl 1:229-46.
- 3) Jerne NK. The Natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1955;41:849-57.
- 4) Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Nashville (TN): Vanderbilt Univ Press; 1959
- 5) Billingham RE, Brent L, Medawar. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953;172:603-6.
- 6) Lederberg J. Genes and antibodies. *Science* 1959;129:1649-53.
- 7) Dresser DW. Specific inhibition of antibody production. II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein

- antigen. *Immunology* 1962;5:378-88.
- 8) Talmage DW, Pearlman DS. The antibody response: a model based on antagonistic actions of antigen. *J Theor Biol* 1963;5:321-39.
- 9) Mitchison NA. Recognition of antigen by cells. *Prog Biophys Mol Biol* 1966;16:3-14.
- 10) Bretscher PA, Cohn M. Minimal model for the mechanism of antibody induction and paralysis by antigen. *Nature* 1968;220:444-8.
- 11) Bretscher PA, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. *Science* 1970;169:1042-9.
- 12) Claman HN, Chaperon EA, Triplett RF. Thymus-marrow cell combinations. Synergism in antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;122:1167-71.
- 13) Mitchell GF, Miller JF. Immunological activity of thymus and thoracic-duct lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59:296-303.
- 14) Lafferty KJ, Jones MA. Reactions of the graft versus host (GVH) type. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1969;47:17-54.
- 15) Lafferty KJ, Misko IS, Cooley MA. Allogeneic stimulation modulates the in vitro response of T cells to transplantation antigen. *Nature* 1974;249:275-6.
- 16) Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature* 1985;314:537-9.
- 17) Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1975;53:27-42.
- 18) Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248:701-2.
- 19) Cunningham AJ, Lafferty KJ. A simple conservative explanation of the H-2 restriction of interactions between lymphocytes. *Scand J Immunol* 1977;6:1-6.
- 20) Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1987;165:302-19.
- 21) Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994;12:991-1045.
- 22) Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989;54(Pt 1):1-13.
- 23) Janeway CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13:11-6.
- 24) Fuchs E. Reply from Ephraim Fuchs. *Immunol Today* 1995; 14: 236-7.
- 25) Ling N, Burgus R, Guillemin R. Isolation, primary structure, and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:3042-6.
- 26) Alberta B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. *Molecular Biology of the Cell*. 2nd ed. New York:Gariand Publishing, 1989:405-15.
- 27) Yi AK, Tuetken R, Redford T, Waldschmidt M, Kirsch J, Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA activate leukocytes through the pH-dependent generation of reactive oxygen species. *J Immunol* 1998;160:4755-61.
- 28) Srivastav PK, Menoret A, Bas S, Binder RJ, McQuade KL. Heat shock proteins come of age: primitive functions acquire new roles in an adaptive world. *Immunity* 1998;8:657-65.

= 국 문 초 록 =

주산기에서 나타나는 여러 현상과 질환은 면역학과 밀접한 연관이 있다. 초기 면역반응은 innate immunity에 의해 일어나고 기계적 손상, 저산소증, 과산소증 등은 self이고 미생물은 non-self로 면역반응의 개념으로 이러한 현상은 면역 반응의 이론과 연관이 되어있다. 그러나 대부분의 면역학적 연구가 부분적인 원인과 현상에만 국한되어 경우가 많다. 면역학의 발전과 개념을 이해함으로써 이러한 한계를 넓히고 다양한 원인으로 인한 연구의 제한을 극복 할 수 있다. 더 나아가 주산기 연구에서는 면역학의 이론과 응용 그리고 면역학 현상이 실제로 인체에서 일어나기 때문에 면역학의 개념을 이해하는 것은 주산기 연구와 발전 더 나아가 치료에 매우 중요하다. 또한 면역학을 주산기 현상과 질환에 응용 할 수 있게 한다. 따라서 면역학의 개념 변화와 발달에 대한 지식 습득이 중요하다고 생각된다.

중심 단어: 선천 면역, One-signal theory, Two-signal theory, Danger theory