

## Macrophage Polarization and Infection

Yun-Ji Lim<sup>1</sup> and Chang-Hwa Song<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and <sup>2</sup>Research Institute for Medical Sciences, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Monocytes and macrophages regulate host immune system against infectious pathogens. Activated macrophages play an important role in restricting the multiplication and dissemination of pathogens. The concept of alternative activation of macrophages might provide useful insights into pathology of infectious diseases. M1 macrophages (classically activated macrophages) and M2 macrophages (alternatively activated macrophages) are associated with responses to tissue remodeling, pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions in various infectious diseases. However, the relevance of macrophage polarization in several infectious diseases was not revealed clearly. Macrophage plasticity and polarization should be considered as a useful conceptual framework for understanding the unknown pathogenesis of infectious diseases. Here we reviewed the recent progress on macrophage polarization and its characters in infectious diseases.

**Key Words:** Macrophage, Infections, Polarization

단핵구세포-큰포식세포 줄기에 해당하는 세포들은 다양하지만 큰포식세포는 메치니코프 박사에 의해 발견된 탐식세포로서 척추동물이나 무척추동물에서 병원체의 제거에 중요하다 (1). 세균을 직접 죽이는 능력은 큰포식세포에 있다는 사실이 알려지면서 큰포식세포의 활성화에 대한 연구가 본격적으로 시작되었는데도 불구하고 어떻게 큰포식세포가 효율적인 균 제거자로서 역할을 하는지 정확한 답을 찾지 못했다. 인터페론 감마(IFN- $\gamma$ )가 T림프구에 의해 주로 생성되는데 이것을 통해 큰포식세포와 림프구 사이의 상호관계를 알게 되었다 (2). 인터페론 감마는 항원을 만나기 전의 큰포식세포보다 강력한 항원제시능력을 갖게 하고 보체매개 탐식능도 키우며 전염증성 사이토카인을 생성하게 만든다 (2). 이것을 소위 전형적인 활성화된 큰포식세포(M1)라고 한다.

보조 T림프구는 분비하는 사이토카인에 따라 크게 두

가지 다른 형태로 분류하는데 Th1과 Th2 세포로 분류할 수 있다. 이 중 IL-4와 같은 Th2 세포에 의해 주로 분비되는 사이토카인은 큰포식세포를 인터페론 감마에 의해 유도되는 활성화와 대조적인 상태, 예를 들면 구조적 적합성항원 class II의 발현을 증가시킨다 (3). 이런 상태의 큰포식세포를 일컬어 대체 활성화 큰포식세포(M2)라고 한다. 일반적으로 큰포식세포는 서로 다른 사이토카인이나 유전적 배경 때문에 특징적인 표현형을 나타내게 되는데 감염원에 대해 싸울 수 있는 전형적인 활성화 큰포식세포(M1)는 선천면역반응을 시작하며 동시에 획득면역반응을 유도하게 된다 (4). 이런 세포들은 많은 양의 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-12와 같은 전염증성 사이토카인과 질소(nitric oxide, NO)를 생성하며 적은 양의 IL-10과 같은 항염증성 사이토카인을 생성하게 된다 (5). 대체 활성화 큰포식세포(M2)의 경우 M1 큰포식세포로부터

Received: July 24, 2014/ Revised: July 28, 2014/ Accepted: July 30, 2014

\*Corresponding author: Dr. Chang-Hwa Song, Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, 266 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-747, Korea.

Phone: +82-42-580-8245, Fax: +82-42-580-8437, e-mail: songch@cnu.ac.kr

\*\*This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A121496).

©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/>).

STAT6와 같은 전사인자를 통해 작동되는 IL-4나 IL-13에 의해 유래할 수 있다. 대체 활성화 큰포식세포에 관련된 인자들로는 arginase-1, fizz1, Ym1 등을 예로 들 수 있는데 이것은 M1에서 M2로 전환되는 과정에서 큰포식세포로부터 발현되는 중요한 인자들이다 (6). 비교적 최근의 보고에 의하면 Activin A, Chitin, KLF4는 또한 큰포식세포 대체 활성화를 유도한다고 보고되었다 (7~9). 이와 같이 큰포식세포에 대한 기능과 가변성에 대한 분류가 정립된 것은 비교적 최근의 일이다. 따라서 본 논문에서는 감염에 대한 큰포식세포의 가변성에 대한 최신 지견을 소개하고자 한다.

## 1. 큰포식세포 집단

큰포식세포는 모든 조직에 존재하는데 말초혈액 단핵구세포로부터 분화되어 조직에서 염증반응에 관여하며 면역계에서도 가장 여러 가지 모양으로 발현되는 세포로서 포식작용과 전염증성 및 항염증성 활성 등 다양한 기능을 수행한다 (10).

말초혈액 단핵구세포는 common myeloid progenitor 세포로부터 발달되어 다양한 세포 형태, 즉 호중구, 호산구, 호염구, 큰포식세포, 수지상세포, 기저세포 등으로 분화된다 (11). Myeloid progenitor 세포는 monoblast, pro-monocyte, monocyte로 분화과정을 통해 뼈, 폐포, 중추신경계, 결합조직, 간, 지라, 복강, 장관 등으로 이동하여 큰포식세포로 분화된다 (11). 혈액에서 단핵구세포는 균일한 집단이 아니다. 단핵구는 혈액 내에서 발달하고 성숙되며 조직의 각 부분에 포함되는데 마우스에서 단핵구집단은 CCR2<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>low</sup>와 GR1<sup>+</sup>인 염증성(inflammatory) 단핵구와 CCR2<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>hi</sup>와 GR1<sup>-</sup>인 상주(resident) 단핵구로 나눌 수 있다. 사람에서는 약 90%의 단핵구가 전형적인 CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup>이며 일부만 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>이다 (12). 큰포식세포는 상처나 감염 등의 자극에 의해 생성될 수 있는데 항원특이적 면역세포들에 의해 생긴 신호에 반응할 때 큰포식세포의 변성을 가져올 수 있다 (10). 이와 같이 큰포식세포의 특징은 항상 주위 환경에 의해 변화할 수 있는데, 예를 들면, 종양에서 큰포식세포는 대체 활성화의 특징을 나타내며, 중증 만성 염증성 질환을 가진 환자들에게서도 대체 활성화 큰포식세포들이 발견되기도 한다 (4). 따라서 대체 활성화 큰포식세포에 관한 연구는 장래 치료요법을 위한 근본적인 해결책을 제시해 줄 수 있을

것이다.

## 2. M1과 M2 큰포식세포 특징

큰포식세포는 사이토카인이나 미생물 등에 반응할 때 특별히 기능적인 특징이 M1이나 M2의 극성(polarization)으로 치우쳐 나타날 수 있다 (4). 인터페론 감마는 전형적인 M1 큰포식세포를 유도하는 사이토카인으로 알려져 있는 반면, IL-4와 IL-13은 대체 큰포식세포의 활성화를 유도하는 큰포식세포 억제자로서 보고되고 있다 (4). 일반적으로 M1 큰포식세포는 IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-6의 생성과 TLR2, TLR4 등의 발현을 높이 유도하고 활성 산소나 질소 매개물을 효과적으로 생성하는데, M2 큰포식세포는 Th1 사이토카인인 IL-4, IL-13, IL-10과 M-CSF, glucocorticoid hormones에 의해 활성화되며 주로 IL-10을 생성한다 (5). M1 큰포식세포를 유도하는 사이토카인에 의해 IRF5와 STAT1이 활성화되어 M1 큰포식세포에 관련된 Cox-2, CCL5, iNOS 유전자의 발현을 증가시키며, M2 큰포식세포는 IRF4, STAT3, STAT6, KLF2, KLF4 등의 전사인자를 통해 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- $\gamma$ ), Mrc1, arginase-1, fizz1, chi3l3 등의 유전자를 발현시킨다 (13). 이러한 서로 다른 특징에 따라 큰포식세포는 상반된 기능을 가지게 되는데, M1 큰포식세포는 미생물제거와 종양세포억제에 탁월하지만 M2 큰포식세포는 조직재형성이나 종양전이에 관여하는 것으로 알려져 있다 (14, 15). 그 외에 농농균의 감염 시에 생성되는 IL-33은 IL-1 family에 해당되나 Th2 사이토카인의 생성을 유도하며 특히 큰포식세포의 극성 전환에도 관여하여 염증반응을 감소시키는 것으로 알려졌다 (16). 이와 같이 큰포식세포의 극성에 따른 상반된 기능은 염증반응과 숙주세포의 방어기전에 중요할 뿐만 아니라 큰포식세포군의 항상성 유지에 기여할 것으로 생각한다.

## 3. 세균 감염과 큰포식세포의 극성

세균에 의한 큰포식세포의 M1 극성 전환 방해 전략에 대해서 몇 가지 알려진 균들을 소개하면 다음과 같다. *Salmonella dublin*은 IL-18과 IL-12p70 생성을 억제시키고 (17) *Brucella suis*는 TNF- $\alpha$  생성을 방해하여 IL-12 생성을 감소시키는 것 (18)으로 알려져 있다. 이런 세균들은 큰포식세포의 M1 극성에 관련되어 있는 사이토카인의 생성

을 억제시켜 큰포식세포의 M1으로 전환을 억제시키는 생존전략을 가지고 있는 것으로 사료된다.

야토병(tularemia)의 원인균인 프란시셀라(*Francisella*)는 감염 후 많은 양의 염증세포 유입을 유도하며 죽은 세포 잔해물이 늘어나고 damage-associated molecular patterns (DAMPs)이 축적되면 대체 활성화 큰포식세포의 분화를 가져오게 된다 (19). 즉 *F. novicida*로 감염된 마우스 폐에서 M2 큰포식세포가 증가된 것은 죽은 세포 잔해물이 큰포식세포의 분화를 유도하는데 기여했을 것이라고 제안하였다 (19). 이 연구에서도 *Francisella*의 감염에 대하여 숙주의 큰포식세포 분화 조절은 숙주의 방어기전에서 매우 중요하다는 것을 알 수 있다.

헬리코박터(*Helicobacter pylori*)는 위점막의 만성 염증을 일으키는 원인으로 감염된 환자의 1~2% 정도에서 위암으로 발전된다 (20). 위장 질환은 큰포식세포의 M1 극성과 연관되어 있는 것으로 알려져 있는데, 실제 환자의 위종양으로부터 iNOS와 같은 유전자가 많이 발현되어 있는 것과 CCL18의 발현도 높다는 것을 발견하였다 (20). 최근 보고에 의하면 헬리코박터에 감염된 사람은 IL-1 $\beta$ 의 생성이 높고 matrix metalloproteinase 7 (MMP-7)을 잃게 되면 점막 염증을 일으키게 된다는 점을 MMP7<sup>-/-</sup> 마우스를 모델로 설명하였다 (21). 즉, MMP-7의 소실은 M1 극성의 큰포식세포가 증가하게 되어 점막 염증을 증가시키기 때문에 IL-1 $\beta$ 와 같은 M1 극성 큰포식세포의 특징이 높아진다는 것이었다 (21).

일반적으로 급성 염증반응이 일어나는 동안 큰포식세포는 M1의 극성을 띠게 되어 항균 효과를 발휘하다 염증 해소 시 M2로 전환된다. 헬리코박터균의 경우 위점막 층 내에 존재하는 것을 선호하거나 위의 상피세포에 부착되어 있으므로 큰포식세포의 기능은 직접적인 헬리코박터균의 제거보다는 병변을 촉진하는 데 기여할 것이다 (22). 헬리코박터균을 마우스에 백신접종을 한 경우, 위장의 큰포식세포의 M1 극성을 극대화시켜 오히려 부작용에 기여하며, 헬리코박터균과 연관되어 있는 위축성 위염의 경우 iNOS의 발현이 단순 위염에 비해 현저히 높아져 있었던 것으로 보아 증가된 M1 큰포식세포극성이 초기 악성병변의 마커로 사용될 수 있다 (22). 따라서 M1에서 M2로의 큰포식세포의 극성 전환은 헬리코박터 치료법에 응용될 수 있다고 생각한다.

#### 4. 결핵균과 큰포식세포

파고솜(phagosome)은 큰포식세포의 항상성이나 미생물 제거에 중요한 기능을 담당하는데, 결핵균 감염 시 큰포식세포 내로 탐식된 후에는 파고솜의 성숙이 억제되어 용해소체(lysosome)와의 융합을 피하게 되어 결핵균이 면역회피를 하는 것으로 알려져 있다 (23). 결핵균을 인식하기 위해서 숙주의 패턴인식수용체(pattern recognition receptor)들이 중요한데 잘 알려진 것은 톨수용체(toll-like receptor)와 nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor이다 (24). 이 수용체의 하위단계에서 활성화되는 NF- $\kappa$ B가 매개하는 염증반응뿐만 아니라 큰포식세포에서 생성하는 몇 가지 항결핵 활성을 갖는 펩티딘 DEFB4 (defensing, beta 4), cathelicidin, hepcidin 등이 항결핵균 효과를 발휘한다고 알려져 있다 (24). 결핵균은 세포표면에 phthiocerol dimycocerosate (PDIM) 지질을 가지고 있어 pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)를 피해감으로 면역회피에 성공한다 (25). 역사적으로 활성화된 큰포식세포가 결핵균을 죽일 수 있다는 것은 잘 알려졌는데 1991년에 인터페론 감마나 TNF- $\alpha$ 로 단핵구세포를 자극하면 결핵균사멸효과가 높아진다고 보고되었다 (26). 결핵균을 죽이는 것은 큰포식세포의 포식용해소체(phagolysosome) 내에서 발생하게 되는데, 포식용해소체 내의 lysosomal hydrolase, 활성산소나 활성질소종 등이 결핵균을 직접 죽이는 것으로 생각하지만 아직 정확한 기전은 알려진 바가 많지 않다.

일반적으로 결핵균은 병원성 인자들을 분비함으로써 M1 극성을 방해하는 것으로 알려져 있다 (15). 결핵균은 단핵구-유래 큰포식세포에서 PPAR- $\gamma$ 의 발현을 유도하는데 PPAR- $\gamma$ 는 M2 큰포식세포 활성화의 특징 중 하나로 결핵균의 생존에 중요하다 (27, 28). 결핵균이 M2 극성에 관련된 유전자들의 발현을 유도하는 것으로 보고한 또 다른 문헌에서는 마우스에서 결핵균 감염에 의한 IL-10의 발현이 M2 큰포식세포의 특성을 나타낸다고 하였다 (28).

#### 5. 기생충 감염 시 대체 활성화 큰포식세포

염증반응이 지속되면 조직손상을 가져오게 되어 항염증 반응이 숙주에 필요하다. 대체 활성화 큰포식세포는 보통 질소를 생성하지 못하며 세포 내 병원체의 성장을

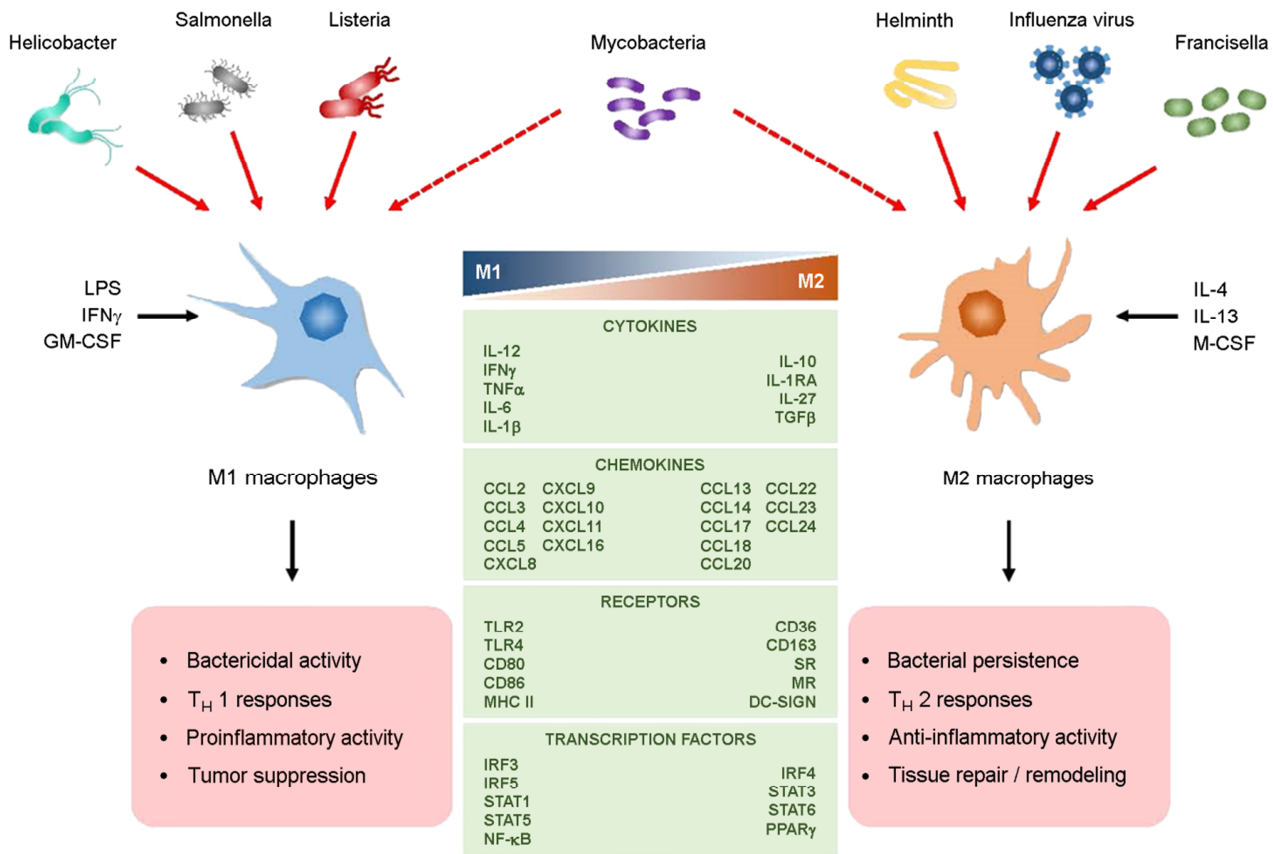


Figure 1. Key properties and functions of polarized macrophages in bacterial infections

효율적으로 제한시키지도 못한다. 큰포식세포의 대체 활성화 경로에 관여하는 것으로 알려진 인자로는 항염증성 IL-1 receptor antagonist, IL-1 decoy receptor, alternative macrophage activation-associated CC chemokine-1 (AMAC-1), macrophage-derived chemokine, YM, fizz1 등이 있다 (29). 사균 처리한 말레이 사상충(*Brugia malayi*) 감염에는 전형적인 큰포식세포가 유도되고 전염증 매개물들의 방출도 늘어나는 반면, 배출물질들은 대체 활성화 큰포식세포도 활성화시킨다. 사균에 의해 생긴 조직손상 부위에 살아 있는 말레이 사상충이 Th2 면역반응을 유도하여 대체 활성화 큰포식세포를 집결시켜 염증을 조절하는 것으로 알려졌다 (29). 그 외에도 *Schistosoma mansoni*나 *Taenia crassiceps* 등 기생충 감염은 Th2 반응의 유도 등을 통한 큰포식세포의 대체 활성화 경로 유도에 관여하여 병인에 기여하는 것으로 알려져 있다 (29). 비교적 최근에는 연충 (helminth) 감염 시 M2 큰포식세포 극성에 필수적인 것으

로 알려진 *Jmjd3*가 연충에 대한 숙주반응에 중요하다 (30)는 것이 밝혀져 항기생충 기전에서 큰포식세포의 극성 전환에 따른 기능을 고려해야 할 것이다. 전형적인 큰포식세포와 대체 활성화 큰포식세포는 Th1이나 Th2 표현형으로 림프구의 분화와 밀접한 관계가 있으나 면역반응의 조절에서 그 기능에 대해서는 아직까지 정확하지 않지만 큰포식세포의 활성화를 조절함으로써 기생충이 숙주 내에서 생존하기 위한 전략으로 이해할 수 있다.

## CLOSING REMARK

병원체의 감염에 대항하는 숙주 세포 중 큰포식세포의 활성화에 관한 많은 연구들이 이어지고 있다(Fig. 1). 큰포식세포의 특성에 영향을 주는 여러 가지 요인들 중 세균, 바이러스, 기생충과 같은 병원체의 침투를 효과적으로 막아내고 손상된 조직을 재건하기 위해서 큰포식세포의 특

성 전환은 매우 중요하다고 생각한다. 지금까지 연구되어 온 결과를 토대로 급성 감염의 경우에는 M1 큰포식세포의 역할이 중요하며 조직재생 등을 위해서는 M2 큰포식세포의 역할이 필요할 것으로 생각할 수 있다. 즉, 병원체의 지속적인 조직 감염 시 고려되어야 할 대상은 큰포식세포의 극성 전환에 따른 숙주 방어체계라고 생각한다. 따라서 아직 해결되지 못한 각종 감염성 질환의 근본적인 대책을 세우기 위해서는 큰포식세포의 재프로그램화에 따른 전환을 연구하는 것이 매우 중요하다고 볼 수 있다.

## REFERENCES

- Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol* 2008;38:3257-64.
- Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983;158:670-89.
- Abramson SL, Gallin JI. IL-4 inhibits superoxide production by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1990;144:625-30.
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-35.
- Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity* 2005;23:344-6.
- Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol* 2003;73:209-12.
- Ogawa K, Funaba M, Chen Y, Tsujimoto M. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages. *J Immunol* 2006;177:6787-94.
- Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, *et al.* Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature* 2007;447:92-6.
- Liao X, Sharma N, Kapadia F, Zhou G, Lu Y, Hong H, *et al.* Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J Clin Invest* 2011;121:2736-49.
- Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol* 2007;37 Suppl 1:S9-17.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:958-69.
- Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 1989;74:2527-34.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest* 2012;122:787-95.
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002;23:549-55.
- Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol* 2008;181:3733-9.
- Hazlett LD, McClellan SA, Barrett RP, Huang X, Zhang Y, Wu M, *et al.* IL-33 shifts macrophage polarization, promoting resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1524-32.
- Bost KL, Clements JD. Intracellular *Salmonella dublin* induces substantial secretion of the 40-kilodalton subunit of interleukin-12 (IL-12) but minimal secretion of IL-12 as a 70-kilodalton protein in murine macrophages. *Infect Immun* 1997;65:3186-92.
- Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microbiol* 2002;90:383-94.
- Mares CA, Sharma J, Li Q, Rangel EL, Morris EG, Enriquez MI, *et al.* Defect in efferocytosis leads to alternative activation of macrophages in *Francisella* infections. *Immunol Cell Biol* 2011;89:167-72.
- Leung SY, Yuen ST, Chu KM, Mathy JA, Li R, Chan AS, *et al.* Expression profiling identifies chemokine (C-C motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Gastroenterology* 2004;127:457-69.
- Krakiwaki MS, Noto JM, Piazzuelo MB, Hardbower DM, Romero-Gallo J, Delgado A, *et al.* Matrix metalloproteinase 7 restrains *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and premalignant lesions in the stomach by altering macrophage polarization. *Oncogene* 2014.
- Quiding-Järbrink M, Raghavan S, Sundquist M. Enhanced M1 macrophage polarization in human *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis and in vaccinated mice. *PLoS One* 2010;5:e15018.
- Podinovskaia M, Lee W, Caldwell S, Russell DG. Infection of macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* induces global modifications to phagosomal function. *Cell Microbiol* 2013;15:843-59.
- Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against

- Mycobacterium tuberculosis*. Curr Opin Immunol 2008;20: 371-6.
- 25) Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, Hernandez RE, Tobin DM, Urdahl KB, *et al*. Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. Nature 2014;505:218-22.
- 26) Denis M. Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. Clin Exp Immunol 1991;84:200-6.
- 27) Rajaram MV, Brooks MN, Morris JD, Torrelles JB, Azad AK, Schlesinger LS. *Mycobacterium tuberculosis* activates human macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma linking mannose receptor recognition to regulation of immune responses. J Immunol 2010;185:929-42.
- 28) Schreiber T, Ehlers S, Heitmann L, Rausch A, Mages J, Murray PJ, *et al*. Autocrine IL-10 induces hallmarks of alternative activation in macrophages and suppresses antituberculosis effector mechanisms without compromising T cell immunity. J Immunol 2009;183:1301-12.
- 29) Noël W, Raes G, Hassanzadeh Ghassabeh G, De Baetselier P, Beschin A. Alternatively activated macrophages during parasite infections. Trends Parasitol 2004;20:126-33.
- 30) Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, Yasuda K, Tanaka Y, Kumagai Y, *et al*. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. Nat Immunol 2010;11:936-44.
-