

Regulation of Innate Immunity via MHC Class II-mediated Signaling; Non-classical Role of MHC Class II in Innate Immunity

Hye-Lim Park and Jae-Hwan Nam*

Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, Bucheon, 43-1 Yeokgok 2-dong,
Wonmi-gu, Bucheon, Gyeonggi-do, Korea

MHC class II has long been known to play a classical role in antigen presentation and to act as a signal transducer capable of inducing the adaptive immunity needed to produce pathogen specific antibodies. However, it has recently been revealed that MHC class II can also promote the activation of Toll-like receptor mediated signaling by functioning as an adapter. This means that in addition to its classical function of adaptive immunity, MHC class II also plays an intriguing role in the mechanisms that regulate innate immunity. That being the case, queries inevitably arise regarding the fact that many pathogens have tried to control the induction of MHC class II so as to escape the host immune response. Liu *et al* (Nat Immunol 2011;12:416-424) demonstrated that intracellular MHC class II interacted with Btk, and that this activated Btk promoted TLR signaling via Myd88 and TRIF. The results of this study provide insight regarding the possibility of a novel role for MHC class II, which was heretofore regarded solely as a classical molecule involved in adaptive immune responses, as a regulator of innate immune responses.

Key Words: Innate immunity, adaptive immunity, MHC class II

서 론

저자들은 '세포 내 구조적합성복합체가 Bruton tyrosine kinase (Btk)의 활성을 유지함으로써 Toll-유사 수용체 매개 자연면역반응을 촉진한다'는 내용의 면역학 분야의 최신 논문(Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. Nat Immunol 2011;12:416-424)을 읽고, 이에 대한 요약과 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

요 약

자연면역반응(innate immune response)은 병원체의 침입을 막는 첫 번째 방어선으로 알려져 있으며, 이는 병원균의 독특한 분자적 특징을 인식할 수 있는 Toll-유사 수용체(Toll-like receptor, TLR), Nod-유사 수용체 및 RIG I-유사 수용체를 통해 작용하게 된다. 병원체를 인식한 Toll-유사 수용체의 활성화는 세포 내 연쇄반응을 통해 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)을 생성시키고, 항원제시세포(B 세포, 수지상세포, 대식세포)의 보조인자(costimulatory molecule)의 발현을 촉진하여 결과적으로 침입한 병원균을 제거하는데 필수적이다.

Major histocompatibility complex (MHC) class II는 항원제거를 위해 항원제시과정에 참여하는 것 이외에도 세포의 증식 및 성숙, 세포사멸에도 관여하는 것으로 알려져 있으나, 본 논문에서는 TLR 매개 신호전달과정에서 MHC class II가 새로운 중요한 조절 요소로 작용함을 확인하여

Received: August 17, 2011/ Revised: August 22, 2011

Accepted: August 23, 2011

*Corresponding author: Jae-Hwan Nam. Ph.D. Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, 43-1 Yeokgok 2-dong, Wonmi-gu, Bucheon, Gyeonggi-do, 420-743, Korea.

Phone: +82-2-2164-4852, Fax: +82-2-2164-4917

e-mail: jhnam@catholic.ac.kr

MHC class II의 새로운 기능에 주안점을 두어 서술하고 있다.

Liu 등은 MHC class II가 결핍된 마우스에 병원체가 감염되면 친염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)을 비롯한 type I interferon의 생성이 감소할 뿐만 아니라, 병원체 감염에 의한 endotoxin shock 또한 감소하는 것을 통해 MHC class II와 TLR 매개 면역반응의 관련성을 증명하였다. 이어 세포표면에 발현하는 MHC class II가 아닌 세포 내 endosome에 위치하는 세포질(intracellular) MHC class II가 보조인자(costimulatory molecule)인 CD40을 통해 Btk와 상호작용을 하고, 이는 최종적으로 MyD88 및 TRIF와 상호작용을 함으로써 TLR 매개 신호전달을 촉진시킨다는 것을 증명하였다. 이러한 결과는 MHC class II의 새로운 기능을 제시함과 동시에 자연면역반응과 획득면역반응이 서로 밀접한 관계에 놓여 있음을 시사하고 있다 (1).

해설

MHC class II는 세균 및 바이러스와 같은 외부 병원체를 보조 T 세포(CD4⁺ T 세포)에 제시하여 면역반응을 활성화시키는 데에 중요한 역할을 하고 있으며, 리간드와의 결합을 통해 세포 내로 신호를 전달하는 촉매자(trigger)로도 작용한다 (2, 3). 또한 세포의 증식과 성숙과정 그리고 세포사멸을 위한 사이토카인의 생성과 같은 여러 가지 다양한 세포학적 기전에 관여하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 MHC class II는 항원제시과정에서 중요한 역할을 하기 때문에 바이러스의 경우 MHC class II 매개 면역반응 회피를 위해 MHC class II의 발현을 낮게 조절함으로써 숙주에서 자신의 증식을 좀 더 유리하게 하는 전략을 갖기도 한다 (4). 소개하는 논문의 저자들은 이러한 classical MHC class II의 기능에 더하여 MHC class II가 어떻게 자연면역반응에 직접적으로 관련되어 있는지를 증명하고 있다.

TLR 매개 신호전달과정에 MHC class II가 일정 역할을 할 수 있다는 아이디어는 MHC class II를 발현하지 못하거나 그 발현량이 현저히 낮은 대식세포에 lipopolysaccharide (LPS)를 처리하면 염증반응이 현저히 낮게 발생했음을 보여주는 연구로부터 거론되기 시작하였다 (5). MHC class II와 TLR2, TLR4가 직접적으로 함께 작용함으로써 항원에 대한 자연면역반응을 강화시킨다는 연

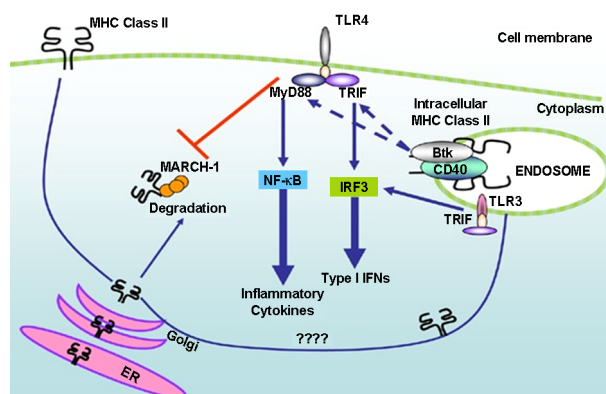


Figure 1. A diagram of TLRs and MHC class II signaling (adapted from reference 7).

구 역시 이러한 아이디어를 뒷받침하였다 (3). 그러나 Liu 등은 TLR과 MHC class II의 상호작용이 이들 사이에 다른 요소를 통한 간접적인 결합을 통해 신호전달에 기여할 것이라고 제시하고 있다. 저자들은 MHC class II가 tumor necrosis factor의 수용체 그룹에 속하는 CD40와의 결합을 통해 TLR 신호전달과정에 작용하고 있음을 증명하고 있으며, 특히 CD40이 MHC class II를 통한 자연면역반응에 매우 중요한 요소임을 증명했다. CD40은 TLR9와 결합하여 수지상세포와 B세포를 활성화시킬 뿐 아니라 (6), JNK 기전과 AP-1을 활성화시켜 최종적으로 자연면역반응을 강화시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 하여 Liu 등은 TLR-CD40 신호전달기전에서 Btk라는 신호전달물질의 연관성을 증명함으로써 새로운 MHC class II 신호전달과정 도식을 만들어냈다 (Fig. 1) (7). 즉 바이러스와 같은 병원체가 TLR에 결합하게 되면 세포질(intracellular) 내에서 MHC class II가 CD40 및 Btk와 결합하게 되고, 이러한 결합이 TLR 신호전달 기전의 adaptor인 MyD88 및 TRIF를 활성화시키게 되어 (2, 8), 최종적으로는 NF-κB, AP-1, IRF3와 같은 전사인자 발현을 촉진시키고 친염증성 사이토카인의 생성량을 증가시키게 되는 것이다.

최근 들어 MHC class II의 TLR 신호전달기전에서의 상호관련성에 대한 연구결과가 보고되고 있다 (2, 3). 이러한 연구들을 통해 바이러스가 숙주로부터의 면역반응 회피를 위해 MHC class II의 발현을 억제시키게 되면, 최종적으로는 바이러스 자신에 대한 획득면역뿐만 아니라 자연면역반응까지도 조절할 수 있다는 생각을 뒷받침할 수 있게 되었다. 지금까지 면역학에서는 외부 감염원의

감염에 의해 유도되는 인체의 방어기전을 면역반응의 특징에 따라 자연면역 혹은 획득면역 등으로 구분하고 있다. 그러나 이러한 구분은 실제 병원체를 제거하고자 하는 한가지 목적을 가진 숙주방어기전을 인위적으로 구분한 것으로 오히려 실제 많은 면역반응들은 매우 긴밀하게 연결되어 있는 복합적, 총체적(complex and systemic) 단일 반응이라고 할 수 있다. 따라서 이 논문은 면역반응에 관여하는 많은 신호전달기전이 서로 밀접한 cross-talk 관계에 놓여 있음을 시사하고 있으며 병원균의 감염에 대항하는 숙주의 방어 면역기전을 이해하기 위해서는 모든 면역반응을 통합적으로 분석할 필요가 있음을 시사하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Liu X, Zhan Z, Li D, Li X, Ma F, Zhang P, *et al.* Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol* 2011;12:416-24.
- 2) Kissner TL, Ruthel G, Alam S, Ulrich RG, Fernandez S, Saikh KU. Activation of MyD88 signaling upon Staphylococcal enterotoxin binding to MHC class II molecules. *PLoS One* 2011;6. e15985.
- 3) Frei R, Steinle J, Birchler T, Loeliger S, Roduit C, Steinhoff D, *et al.* MHC class II molecules enhances Toll-like receptor mediated innate immune responses. *PLoS One* 2011;5. e8808.
- 4) Hegde NR, Chevalier MS, Johnson DC. Viral inhibition of MHC class II antigen presentation. *Trends Immunol* 2003;24: 278-85.
- 5) Piani A, Hossle JP, Birchler T, Siegrist CA, Heumann D, Davies G, *et al.* Expression of MHC class II molecules contributes to lipopolysaccharide responsiveness. *Eur J Immunol* 2000;30: 3140-6.
- 6) Sanchez PJ, McWilliams JA, Haluszczak C, Yagita H, Kedl RM. Combined TLR/CD40 stimulation mediates potent cellular immunity by regulating dendritic cell expression of CD70 *In vivo*. *J Immunol* 2007;178:1564-72.
- 7) Ni Gabhann J, Jeffries CA. TLR-induced activation of Btk -- Role for endosomal MHC class II molecules revealed. *Cell Res* 2011;21:998-1001.
- 8) McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr Opin Immunol* 2010;22:20-7.