

동맥경화증에서 Dendritic Cell의 역할에 대한 고찰

최재훈

한양대학교 자연과학대학 생명과학과

Current Understanding of Dendritic Cells in Atherosclerosis

Jae-Hoon Choi

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

Dendritic cells (DCs), first identified in 1973, have been shown to be the principal cells involved in antigen presentation to T cells, and are more potent in the presentation of antigen than B cells or macrophages. Atherosclerosis is a representative chronic vascular inflammatory disease in which various immune cells have been implicated in the formation of atherosclerotic plaque. Thus, the quantification and elucidation of activity of immune populations in atherosclerotic vessels are very important in understanding the pathogenesis of atherosclerosis. Several current studies demonstrate that DCs which exist in atherosclerotic lesion appear to play several important roles in atherosclerosis. This review summarizes current understandings on the function of DCs in atherosclerosis, and also suggests future directions for research of DC function in inflammatory atherosclerotic vascular disease.

Key Words: Dendritic Cells; Blood Vessels; Inflammation; Atherosclerosis

Correspondence to: Jae-Hoon Choi
우133-791 서울시 성동구 왕십리로 222,
한양대학교 자연과학대학 생명과학과
516호
516-ho, Department of Life Science,
College of Natural Sciences, Hanyang
University, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-
gu, Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2220-2540
Fax: +82-2-2299-3495
E-mail: jchoi75@hanyang.ac.kr

Received 26 November 2012

Revised 4 January 2013

Accepted 12 January 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.

서 론

수지상 세포(dendritic cell, DC)는 외부로부터 유입된 항원(antigen) 또는 내부에 존재하는 항원을 탐식하고 분해한 후 peptide fragment를 major histocompatibility complex (MHC)와 결합된 형태로 세포 표면으로 제시하여 항원에 특이적인 T cell의 증식과 활성을 유도할 수 있는 대표적인 antigen presenting cell (APC)로 잘 알려져 있다. DC는 Ralph M. Steinman 박사와 Zanvil A. Cohn 박사에 의해 1973년도에 처음 명명되어 보고되었다. 연구원과 지도 교수 관계였던 당시 이 두 DC 연구의 선구자들은 마우스 면역기관에서 나뭇가지 모양의 돌기를 지속적으로 뺀어내는 세포를 발견하고 이를 그리스어로 나무를 의미하는 단어에서 유래된 “dendritic”이라는 단어를 사용하여 “dendritic cell”이라 지칭하였다[1,2]. 초기에는 DC가 면역계에서 매우 중요한 역할들을 수행하고 있는 독

립된 lineage의 면역세포로 인정되지 못했고, 심지어 대식세포와 명확하게 구분할 수 없는 mononuclear phagocyte system (MPS)에 포함된다고 주장되기도 했다[3]. 그러나 최근의 일련의 연구들을 통해 다양한 종류의 DC subset들이 존재하고 이들은 림프기관 및 다양한 말초조직에 존재하고 대식세포와 기능적으로 명백하게 다르다는 점이 확인되었다[4]. 나아가 다른 면역세포군처럼 독립된 분화과정을 거치는 면역세포군임이 밝혀졌다[5]. 마우스 림프기관에 존재하는 대표적인 DC subset으로는 CD8⁺ DC, CD8⁻ DC, plasmacytoid DC (pDC), monocyte-derived DC (Mo-DC) 등으로 나눌 수 있고, 말초조직에 존재하는 DC들도 많은 종류의 subset들이 부위에 따라 존재하지만 크게 CD11b⁺ DC와 CD103⁺ DC로 구분할 수 있다[4]. 이들 DC subset들은 크게 두 가지 pathway에 의존적으로 발달하게 되는데, fms-like tyrosine kinase receptor-3 (Flt3)/flt3 ligand (Flt3L)에 의존적으로 발생하는 classical DC (cDC)와

pDC가 있고, M-CSF에 의존적으로 발생하는 Mo-DC로 나누어진 다. 이들 DC subset들은 면역반응에서 다양한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. 특히 마우스에서 CD8⁺ DC는 cross-presentation에 뛰어난 능력을 보이고[6], pDC의 경우 TLR7/TLR9을 활성화시키며, type I interferon을 분비하여 virus 감염을 억제한다[7]. Mo-DC는 염증반응 시 monocyte로부터 분화되어 염증 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다[8]. 또한 장에서 CD11b⁺ DC들은 Th1, Th17의 분화를 촉진하고, 반면 CD103⁺ DC들은 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)로의 분화를 촉진할 수 있는 것으로 알려져 있다[9]. 이와 같이 많은 조직들에서 DC의 역할에 대한 연구가 수행되고 있고, 중요한 사실들이 많이 발견되었다. 반면 혈관에 존재하는 DC 및 심혈관질환 발생 시에 그 역할에 대해서는 아직까지 밝혀야 할 부분이 많이 있다. 본 논문에서는 다양한 심혈관계 질환 중 동맥경화 발병 과정에서 현재까지 알려진 DC의 역할에 대해 고찰하고 앞으로 더 이해해야 할 부분에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 동맥경화증의 발병기전

동맥경화증은 동맥벽에 지질과 섬유질의 축적 및 염증세포들의 침윤이 특징적인 만성 염증성질환으로 특히 뇌혈관, 관상동맥 등에서 발생하면 뇌졸중, 허혈성심질환 등의 치명적인 결과를 초래한다. 동맥경화증의 발병 요인들에는 고지혈증이 가장 흔한 원인이 되고, 그 외 고혈압, 당뇨병, 스트레스, 운동부족 등 다양한 요인에 의해서도 유발이 촉진 될 수 있다. 동맥경화 초기에는 혈중의 저밀도 지단백질(low density lipoprotein, LDL)이 혈관내피하(subintimal space)에 유입되어 쉽게 산화적으로 변형될 수 있다. 이렇게 산화된 LDL은 혈관 내피세포에서 다양한 염증 관련인자를 발현시키고, 병변부로의 단핵구들의 침윤을 유도한다. 침윤된 단핵구들은 지질들을 탐식하게 되어 동맥경화에서 특이적으로 관찰되는 포말 세포(foam cell)를 형성하게 된다[10]. T 림프구 역시 동맥경화 병변으로 침윤되게 되고, 다양한 시토카인(cytokine)을 분비하여 병변을 촉진하는 역할을 수행한다[11]. 사람에서 T 림프구 활성화에 중요하게 작용하는 자가항원은 산화지질(oxidized LDL)이다. 이 산화지질은 MCP-1 등 다양한 염증성 시토카인들을 발현시켜 동맥경화를 촉진시킨다[11].

2. 새로운 동맥경화 세포표적 발굴의 필요성

이전에 서술한 대로 동맥경화는 다양한 면역세포들이 관여하고 있는 면역 질환이므로 정상 및 동맥경화증이 발병된 혈관에서 면역반응 및 관련된 면역세포들의 역할을 규명해내는 것이 아주 중요하다. 현재까지 세계시장 매출 상위 15대 의약품 중 콜레스테롤 조절제인 Lipitor (atorvastatin calcium) (Pfizer Inc., New York, NY,

USA)와 Crestor (rosuvastatin calcium) (AstraZeneca Inc., UK), 혈전 형성을 억제해서 동맥경화 관련 질환을 완화시킬 수 있는 Plavix (clopidogrel) (Sanofi-Aventis Inc., France)와 같은 동맥경화증을 억제하기 위한 다양한 약물들이 개발되어 사용되고 있음에도 불구하고 동맥경화증으로 입원하거나 사망하는 환자의 수는 줄어들지 않고 있다. 따라서 많은 연구자 및 제약회사에서 새로운 개념의 치료제 개발의 필요성을 제기하고 있다. 신개념의 동맥경화 치료제를 개발하기 위해서는 보다 새로운 접근법을 이용해서 동맥경화 발병 시 key player로 역할을 하는 세포를 새롭게 찾아내는 것이 매우 중요하다. 그동안 여러 면역세포군 중 대식세포와 T 림프구의 동맥경화 발병에 미치는 역할에 대해 많은 연구들이 수행되었고, 이를 통해서 많은 동맥경화 치료제 개발에 대한 연구가 이들 세포들을 대상으로 연구가 되었다. 현재 이들 세포들을 억제할 수 있는 많은 동맥경화 치료 후보 물질들이 발굴되었으며 실제 임상에 사용하기 위한 연구가 진행되고 있다. 그러나 상대적으로 동맥경화에서 DC의 기능 및 DC를 이용한 새로운 동맥경화 치료제의 개발은 미진한 편이다. 최근의 동맥경화 연구에서 밝혀진 DC의 다양한 역할은 DC가 동맥경화 치료제 개발에 있어 중요한 타겟이 될 수 있음을 보여준다.

3. 사람의 동맥경화 형성에 있어 DC의 역할에 대한 현재까지의 이해

1995년도에 Bobryshev 박사가 사람의 정상동맥에서 S-100에 대한 면역염색을 통해 처음으로 DC-like cell들이 존재한다고 보고하였다[12]. 이후 DC가 다양한 혈관질환에서 역할을 수행하고 있다고 보고되었다. 예를 들어 giant cell arteritis (GCA)가 형성된 혈관에서 S-100⁺ DC들은 주로 외피(tunica adventitia)에 존재하며, T cell의 활성을 유발함으로써 병변 형성을 증가시킬 것으로 예상되었으며[13], Takayasu's disease 환자의 혈관에 형성된 병변에서 많은 수의 DC가 관찰되고, 이들은 T 림프구와의 상호작용을 통해 병변을 촉진하는 것으로 파악되었다[14]. 따라서 혈관에 존재하는 DC는 여러 염증성 혈관질환에 관여하고 있음을 알 수 있다. 최근 동맥경화증의 발병과정에서 DC의 역할에 대해 많은 관심이 집중되고 있고, 이에 대한 연구 결과들도 많이 발표되고 있다. 초기의 혈관 DC연구에서 정상적인 혈관의 내피(tunica intima)에 존재하는 S-100⁺ DC들은 보통의 동맥경화가 잘 일어나지 않는 혈관 부위보다는 동맥경화가 일어나기 쉬운 부위의 혈관내피에 많이 분포하고 있다는 것이 밝혀졌다[12]. 또한 이 세포들은 피부 상피조직에서 관찰되는 Langerhans cell의 특징인 Birbeck granule을 함유하고 있는 것으로 알려졌다[15]. 이러한 DC들의 혈관에서의 네트워크는 10세 이전의 어린 사람에서도 관찰된다고 보고되었다[16]. 따라서 정상 혈관에서 DC들은 동맥경화 병변이 형성되기 전 이미 병변 형성에 취약한 부위에 존재하고 있다. 그러나 아직까지 정확하게 동

맥경화 병변 형성에 취약한 부위에 어떤 기전으로 병변 형성 이전에 DC가 침윤될 수 있는지에 대해서는 더 연구가 필요하다.

동맥경화가 형성된 혈관에서 DC는 더욱더 많이 관찰되며, 그 중 일부는 T 림프구와 소수의 대식세포와 접촉하고 있다. 특히 초기 동맥경화 병변을 가진 젊은(15-34세) 환자들의 대동맥에서 다수의 DC가 존재한다는 사실을 두고 판단하면, DC는 동맥경화 병변이 개시되는 초기부터 관여하고 있는 것으로 보여진다[17]. 나이가 진행된 동맥경화증의 경우, 병변이 형성된 혈관의 adventitia에 혈관 내피세포, T 림프구, B 림프구, 대식세포 그리고 CD21-positive follicular DC들을 포함하는 nodular lymphoid follicle들이 형성되는데[18], 이러한 현상은 DC가 동맥경화 병변 형성 과정의 초기뿐만 아니라 심화되는 과정의 전반에 걸쳐서 관여하고 있음을 보여준다.

서론에서도 이야기 했지만 DC에는 다양한 subtype들이 존재한다. 각 subtype 별로 그 역할이 다르기 때문에 혈관에서의 정확한 DC subtype의 규명 및 그 기능에 대한 이해는 매우 중요하다고 할 수 있다. Plasmacytoid DCs (pDCs)는 동맥경화가 발생한 부위에 존재하는 것이 발견 되었으며 cytotoxic T cell의 활성을 증가시키는 것으로 알려졌다[19]. 또 다른 연구에서 BDCA-1+ myeloid DCs와 BDCA-2+ plasmacytoid DCs는 심화된 동맥경화 병변부의 혈관이 새로 형성되는 자리에 모인다는 것이 밝혀졌다[20]. 따라서 사람의 동맥경화 형성과정에 DC의 다양한 subtype들이 관여하고 있다는 것은 명확해 보인다. 그러나 아직까지 그들의 역할에 대한 이해는 미흡한 편이다.

4. 마우스모델을 이용한 동맥경화에서의 DC의 역할에 대한 분석

마우스 혈관에서 존재하는 DC에 대한 초기 연구들은 주로 전자 현미경이나 면역염색을 통한 형태학적인 분석을 통해 이루어 졌다. 특히 2006년에 Myron I. Cybulsky 박사의 연구팀은 정상마우스 혈관의 내피조직에 CD11c+CD68+ DC들이 다수 존재하고, 이들 위치는 동맥경화 병변이 잘 형성될 수 있는 위치에 분포하고 있다는 사실을 보고하였다[21]. 또한 Klaus Ley 박사의 연구팀에서도 유세포분석기(flow cytometry, FCM)를 통해 정상혈관에 CD11c+MHCII+ DC가 존재한다고 보고하였다[22]. 그러나 이들 논문에서는 DC 고유의 기능들을 보여주지 않았으나, 이후 Ralph Steinman 박사팀에서 마우스 정상혈관에서 CD11c+MHCII+ DC를 FACS sorting을 통해 분리하고, 이들이 T 림프구를 효과적으로 활성화시키는 DC 고유의 능력을 보여줌으로[23], DC가 정상혈관의 동맥경화 병변 형성에 취약한 부분에 미리 존재하고 있음을 궁극적으로 증명하였다(Fig. 1).

동맥경화증을 연구하기 위해 널리 사용되는 마우스모델로는 저밀도 지단백질 수용체 결핍(LDL receptor deficient, *Ldlr*^{-/-}) 마우스와 아포단백질 E 결핍(apolipoprotein E deficient, *Apoe*^{-/-}) 유전형

의 마우스를 모델로 하여 연구를 하고 있다[24]. 2000년도에 동맥경화에서 DC의 구체적인 역할에 대한 보고가 있었는데, 그 연구에서 혈관 평활근 세포 특이적으로 LacZ를 발현하고 있는 *Apoe*^{-/-} 마우스를 제작하고 이 마우스에 β -galactosidase의 peptide를 loading한 DC를 투여한 결과 동맥경화 병변 형성이 증가되었다[25]. 이는 DC에 의해 동맥 자체에 존재하는 항원이 T 림프구에 제시되고, 이에 의해 동맥경화가 촉진될 수 있다는 점을 보여준다. 나이가 고지혈증 상태의 마우스에서 분리된 DC들은 정상적으로 T 림프구들을 활성화시킬 수 있으며[26], 또한 말초에 존재하는 DC들은 고지혈 상태에서 주변 림프절로의 이동이 억제된다고 보고되었다[27]. 이는 고지혈 상태에서 동맥경화 병변이 형성되고 있는 혈관 자체에 존재하는 DC들의 역할이 중요하다고 할 수 있다. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)는 병변의 CD11c+ DC들의 수를 증가시키고 병변 형성을 촉진하며, 특히 초기 동맥경화에서 혈관 내피에 존재하는 DC들의 증식을 조절하는 것으로 알려졌다[28,29]. 또 다른 보고에 따르면, 혈관 내피에 존재하는 DC들은 케모카인 수용체인 CX₃CR1을 발현하고 있으며, 이 수용체가 결핍된 마우스에서는 혈관 DC의 수가 감소하고 동맥경화 병변 형성도 저해된다[30]. 최근에는 사람의 Bcl-2를 CD11c promoter를 이용하여 CD11c⁺ 세포들에 선택적으로 발현시켜서 DC들의 수명을 증가시키면 T 림프구의 활성이 높아지고 산화항원에 특이적인 IgG2c의 농도가 증가한다[31]. 따라서 이들 연구 결과들을 종합해보면 DC는 동맥경화 병변 형성에 관여하고 있음은 명확하다.

DC는 발달 과정에 따라서 여러 DC subset들로 분화되는데, 최근 연구에 따르면 마우스의 정상 및 동맥경화 혈관에는 최소 두 개의 DC subset들이 존재하고 있음이 알려졌다[32]. 이들은 DC precursor로부터 분화된 CD11b-CD103+CD207+ classical DC (cDC)와 monocyte로부터 분화된 CD11b+CD14+DC-SIGN+DC (MoDC)로 나누어진다. cDC의 분화에 중요한 *fms*-like tyrosine kinase 3 (Flt3)가 결핍된 마우스의 림프조직과 혈관에는 cDC의 수가 급격하게 감소되어 있는데, 이 마우스와 LDL 수용체 결핍 마우스와 교배하여 동맥경화 병변 형성 양상을 분석해보면 대조군에 비해 Flt3가 결핍된 마우스에서 병변 형성이 증가되어 있다. 이는 감소된 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte)의 감소와 연관이 있으며, 따라서 cDC는 Treg의 조절을 통해 동맥경화를 억제하는 것으로 보여진다[32]. 반면 MoDC의 역할을 이해하기 위해 MoDC만 선택적으로 제거할 수 있는 마우스모델의 개발이 필요하고, 이를 통해 동맥경화에서의 역할을 이해할 수 있을 것으로 보인다.

pDC의 경우 정상적인 혈관에는 거의 존재하지 않으나, 동맥경화가 진행되는 과정에서 증가하는 것으로 보인다. 이들은 interferon- α 를 분비하여 cytotoxic T cell을 자극하여 동맥경화를 촉진하는 것으로 알려졌다[19]. 또한 자가항원과 DNA의 복합체가 pDC를 활성화 시키고, pDC를 제거할 수 있는 anti-PDCA1항체를 투여하면

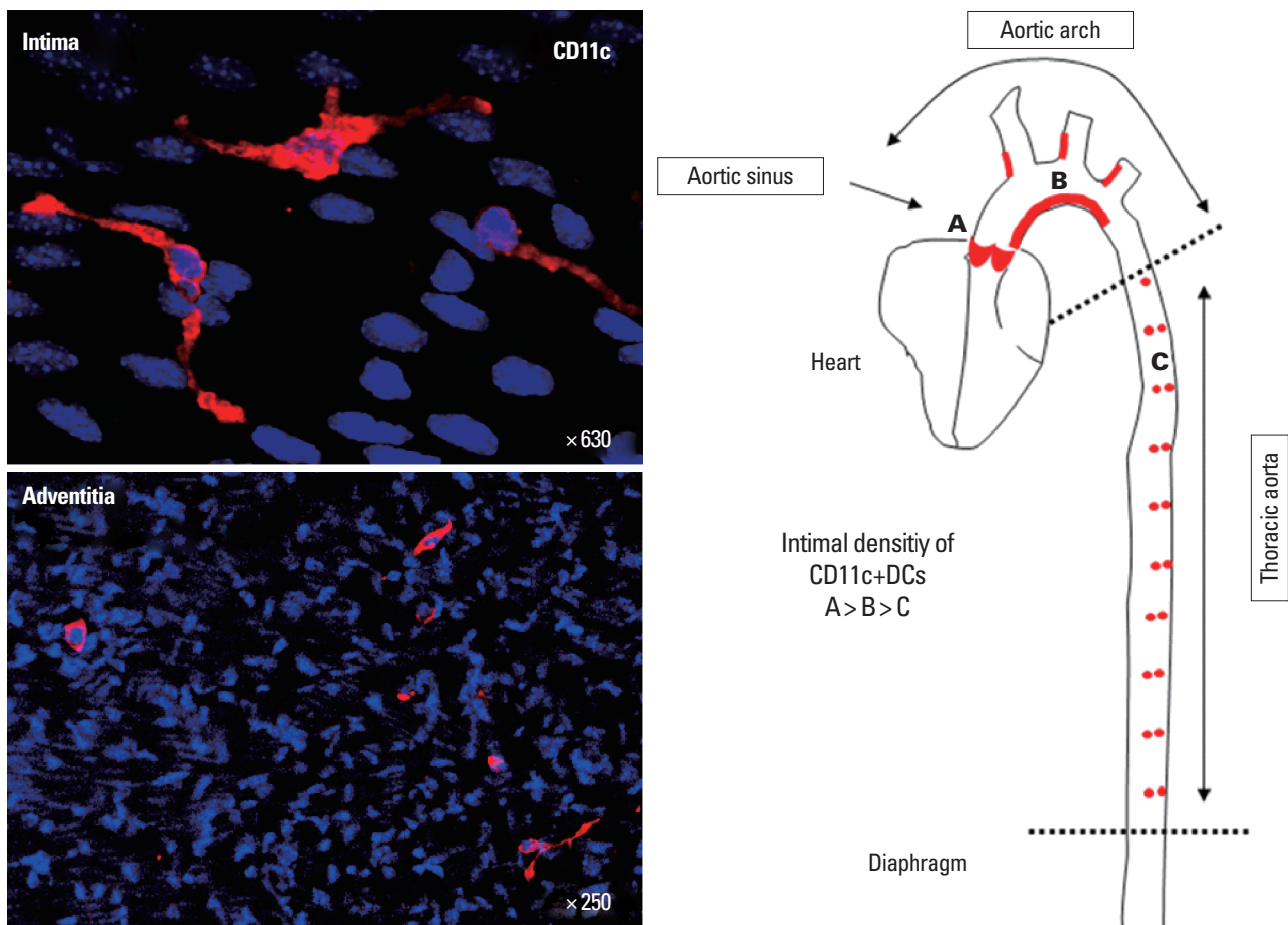


Fig. 1. Distribution of dendritic cells in normal mouse aorta. Left panels show immunofluorescence staining of CD11c in normal aorta. The aorta was perfused with ice-cold 4% paraformaldehyde in PBS via the left ventricle. After removing perivascular tissues, the segments of aortic sinus, aortic arch and thoracic aorta were opened longitudinally and further fixed in 4% paraformaldehyde at 4°C for 30 min. After permeabilization using 0.2% triton X-100, staining for CD11c was performed using the Tyramide amplification (TSA) kit (Invitrogen) under the manufacturer's protocol. Right figure shows the relative density of intimal CD11c+ DCs in normal aorta. Reds indicate areas with numerous DCs.

동맥경화 병변 형성이 감소된다[33]. 이들 결과는 pDC의 활성이 동맥경화를 촉진한다는 것을 의미한다. 그러나 또 다른 연구에서 120G8 항체를 투여하여 pDC를 제거한 결과 indoleamine-2,3-dioxygenase에 의한 T 림프구의 억제가 일어나지 않고 동맥경화가 촉진되는 것으로 보아 pDC는 동맥경화를 억제한다고 보고하였다[34]. 따라서 기존의 연구들의 결과가 상충되는 면이 있는데, 이는 항체를 이용하여 pDC를 제거하는 과정에서 나타날 수 있는 오류라고 판단된다. 따라서 정확한 pDC의 역할을 규명하기 위해서는 좀 더 개선된 모델을 사용해야 할 것으로 보여진다. 예를 들어 현재 pDC를 in vivo에서 제거하기 위한 형질전환 마우스모델로는 BD-CA2-DTR과 Siglech-DTR transgenic 마우스가 있다[35,36]. 이들 마우스에 diphtheria toxin을 투여하면 선택적인 pDC의 ablation이 유도된다. 이들 마우스를 이용한다면, 더욱 정확한 pDC의 역할에 대해 분석이 가능할 것으로 보인다.

또한 최근 보고에 따르면 CCL17을 발현하는 DC가 동맥경화 병변에 축적되고 이는 동맥경화를 촉진한다고 보고되었다[37]. 이 CCL17+DC는 CD11c, CD11b를 발현하고 높은 수준의 MHCII와 CD40, CD80, CD86을 발현하고 있으나, CD8, CD115, F4/80, PD-CA-1은 발현하고 있지 않으므로 기존에 보고된 cDC나 MoDC와는 다른 DC로 판단된다. 이 DC는 Treg의 증가를 억제함으로써 동맥경화를 촉진하는 것으로 보여진다. 그러나 CCL17+DC의 정확한 기원과 동맥경화에서의 역할을 분석하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

DC는 특정 항원에 대해 tolerance를 유발하여 염증반응을 억제할 수 있다. DC가 이러한 역할을 수행하는데 Treg의 작용을 필요로 한다. Treg은 자가면역질환 및 만성염증 등 다양한 면역관련 병증을 제어하는데 중요하다고 알려졌다[38]. 동맥경화에서 Treg의 증가는 병변의 감소와 관련되어 있다[39,40]. 예를 들어 CD80과

CD86이 결핍된 마우스의 경우 Treg의 homeostasis에 문제가 생기고, 이는 동맥경화의 악화로 이어진다. 게다가 Treg이 거의 없는 CD28 결핍 마우스의 splenocyte들을 Apoe^{-/-}Rag2^{-/-} 마우스에 이식하면 동맥경화 병변 형성이 촉진되고, CD25항체를 이용하여 Treg을 depletion시키면 동맥경화가 악화된다. 이러한 현상은 TGFβ의 signaling이 결핍된 마우스의 경우에는 나타나지 않는 것으로 봐서 TGFβ의 signaling이 Treg 형성에 중요하고 동맥경화 병변 억제에도 중요하게 작용한다. DC는 Treg의 homeostasis에 중요한 것으로 알려져 있는데[41,42], cDC의 수를 증가시키는 Flt3 ligand를 마우스에 투여하면 Treg의 수가 증가하고 이는 자가면역질환이나 염증을 억제시키는 것으로 나타났다[43]. Flt3가 결핍된 마우스의 경우 cDC와 Treg의 수가 감소되어 있으며, 반면 동맥경화 병변의 형성은 증가되어 있었다[32]. 이는 DC가 Treg을 조절하고 이를 통해 동맥경화 병변 형성에 영향을 미친다는 것을 보여준다.

6. Diphtheria toxin (DT)/DT receptor 시스템을 이용한 DC의 역할 분석

DT는 *Corynebacterium diphtheriae*에서 분비되는 exotoxin으로서 사람에서 상부호흡기 질환인 diphtheria를 유발한다. 그러나 마우스의 경우 DT에 대한 수용체가 사람과 달라서 toxin에 의한 세포 사멸 등의 효과가 나타나지 않는다. 이러한 특성을 이용하여, 세포 특이적인 프로모터를 통해 세포 특이적으로 DT 수용체를 발현시킨 후 DT를 투여하면 선택적으로 세포를 제거하여 그 기능을 분석할 수 있다. 최근 연구에서는 CD11c promoter에 diphtheria toxin receptor (DTR) 유전자를 연결하여 CD11c⁺ 세포에 DTR을 선택적으로 발현시킨 Apoe^{-/-} 마우스에 DT를 투여한 결과 동맥경화 병변의 초기형성이 상당부분 감소한 것을 확인하였다[44]. 그러나 이들 연구들의 문제점은 DC를 분석하기 위해 CD11c를 염색하거나 DC를 제거 또는 수명을 늘리기 위한 유전자 발현을 CD11c promoter를 이용하여 유도하였다는 점이다. CD11c는 DC의 좋은 cell surface marker이기는 하지만 macrophage, 일부 T 림프구, NK cell 등 다른 세포에서도 발현되고, 특히 산화지질을 대식구에 처리하여 lipid의 uptake를 유도하면 CD11c의 발현도 증가된다[45]. 실제 동맥경화 병변을 CD11c에 대한 항체를 이용하여 면역염색을 실시해 보면 거의 모든 foam cell들이 CD11c 항체에 염색되는 것이 관찰된다. 따라서 좀 더 정확한 DC의 기능을 분석하기 위해서는 좀 더 DC specific promoter에 의해 control되는 마우스모델을 사용해야 한다. 현재까지 개발된 수지상 세포 제거에 특이적인 DTR 마우스에는 Langerin-DTR, BDCA2-DTR, zDC-DTR 마우스 등이 있다. 이중zDC-DTR 마우스는 cDC를 선택적으로 제거할 수 있는 것으로 알려졌는데, 이 마우스를 이용한다면 동맥경화에서 DC의 역할에 대해 좀더 정확하게 분석할 수 있을 것으로 보인다.

7. DC를 이용한 동맥경화 치료법의 개발

기존의 연구에서 DC 기능의 변화는 동맥경화 병변 형성에 영향을 줄 수 있기 때문에, 이를 잘 이용하면 DC를 이용한 동맥경화의 치료제 개발이 가능할 것으로 보인다. 예를 들어, 활성형(active form) Vitamin D3를 마우스에 경구 투여하면 tolerogenic DC와 Treg의 수가 증가하고, 동맥경화 병변 형성이 억제된다[46]. 또한 DC에 산화LDL을 처리한 후 이를 Ldlr^{-/-} 마우스에 주입하면, 대조군에 비해 동맥경화 병변 형성이 억제되고, 병변의 안정성이 높아진다[47]. 최근에는 아포단백질 B100을 loading하고 있는 DC와 IL-10을 함께 마우스에 투여하면 아포단백질 B100에 특이적인 toleragenic DC가 만들어지고, 이는 아포단백질 B100에 특이적인 Treg의 증식을 유도하여 동맥경화 형성이 억제된다고 보고되었다[48]. 위의 결과들을 종합해보면 동맥경화 특이적 항원에 대한 tolerogenic DC의 형성이 동맥경화를 효과적으로 억제할 수 있고, 이는 치료제 개발에 아주 좋은 타겟이 될 수 있을 것으로 보인다.

결론

최근에 발표된 많은 연구들을 통해 DC 기능에 대한 이해에 많은 진전이 있었으며, 특히 DC의 각 subset들이 동맥경화 병변 형성에 다양한 역할을 수행할 것이라 여겨진다. 현재 혈관에 존재하는 각 DC의 subset에 대해 연구하기 위해 특정 DC subset에서 green fluorescence protein (GFP) 발현하는 마우스를 이용하여 혈관 내에서의 분포 및 병변 형성 시 변화 양상에 대해 분석할 수 있으며, 또한 기존에 제작된 DC에 특이적인 DTR 마우스들을 이용하여 동맥경화에서 각 DC subset의 역할을 이해할 수 있다. 이렇게 DC subset들에 대한 분석이 진행된다면 궁극적으로 특정 DC subset을 타겟으로 한 동맥경화 치료제의 개발이 가능할 것으로 보여진다.

REFERENCES

- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137:1142-62.
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. *J Exp Med* 1974;139:380-97.
- Hume DA. Macrophages as APC and the dendritic cell myth. *J Immunol* 2008;181:5829-35.
- Helft J, Ginhoux F, Bogunovic M, Merad M. Origin and functional heterogeneity of non-lymphoid tissue dendritic cells in mice. *Immunol Rev* 2010;234:55-75.
- Liu K, Nussenzweig MC. Origin and development of dendritic cells. *Immunol Rev* 2010;234:45-54.
- Shortman K, Heath WR. The CD8⁺ dendritic cell subset. *Immunol Rev* 2010;234:18-31.
- Reizis B. Regulation of plasmacytoid dendritic cell development. *Curr*

- Opin Immunol 2010;22:206-11.
8. Dominguez PM, Ardavin C. Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation. *Immunol Rev* 2010;234:90-104.
 9. Milling S, Yrlid U, Cerovic V, MacPherson G. Subsets of migrating intestinal dendritic cells. *Immunol Rev* 2010;234:259-67.
 10. Lessner SM, Prado HL, Waller EK, Galis ZS. Atherosclerotic lesions grow through recruitment and proliferation of circulating monocytes in a murine model. *Am J Pathol* 2002;160:2145-55.
 11. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011;12:204-12.
 12. Bobryshev YV, Lord RS. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions. *Cardiovasc Res* 1995;29:689-96.
 13. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, Groschel S, Bernardino R, Goronzy JJ. Vascular dendritic cells in giant cell arteritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1062:195-208.
 14. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Lord RS, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease. *Angiology* 2000;51:565-79.
 15. Bobryshev YV, Ikezawa T, Watanabe T. Formation of Birbeck granule-like structures in vascular dendritic cells in human atherosclerotic aorta. Lag-antibody to epidermal Langerhans cells recognizes cells in the aortic wall. *Atherosclerosis* 1997;133:193-202.
 16. Millonig G, Niederegger H, Rabl W, Hochleitner BW, Hoefer D, Romani N, et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:503-8.
 17. Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis* 2002;160:441-8.
 18. Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, van der Wal AC, Becker AE. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses. *J Pathol* 2001;193:263-9.
 19. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation* 2006;114:2482-9.
 20. Van Vre EA, Bosmans JM, Van Brussel I, Maris M, De Meyer GR, Van Schil PE, et al. Immunohistochemical characterisation of dendritic cells in human atherosclerotic lesions: possible pitfalls. *Pathology* 2011;43:239-47.
 21. Jongstra-Bilen J, Haidari M, Zhu SN, Chen M, Guha D, Cybulsky MI. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis. *J Exp Med* 2006;203:2073-83.
 22. Galkina E, Kadl A, Sanders J, Varughese D, Sarembock IJ, Ley K. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med* 2006;203:1273-82.
 23. Choi JH, Do Y, Cheong C, Koh H, Boscardin SB, Oh YS, et al. Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves. *J Exp Med* 2009;206:497-505.
 24. Getz GS, Reardon CA. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1104-15.
 25. Ludewig B, Freigang S, Jaggi M, Kurrer MO, Pei YC, Vlk L, et al. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12752-7.
 26. Packard RR, Maganto-Garcia E, Gotsman I, Tabas I, Libby P, Lichtman AH. CD11c(+) dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4(+) T-cell priming efficacy under hypercholesterolemia conditions associated with atherosclerosis. *Circ Res* 2008;103:965-73.
 27. Angeli V, Llodra J, Rong JX, Satoh K, Ishii S, Shimizu T, et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. *Immunity* 2004;21:561-74.
 28. Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, Bennett BJ, Lusis AJ. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:621-7.
 29. Zhu SN, Chen M, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. GM-CSF regulates intimal cell proliferation in nascent atherosclerotic lesions. *J Exp Med* 2009;206:2141-9.
 30. Liu P, Yu YR, Spencer JA, Johnson AE, Vallanat CT, Fong AM, et al. CX-3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:243-50.
 31. Gautier EL, Huby T, Saint-Charles F, Ouzilleau B, Pirault J, Deswaerte V, et al. Conventional dendritic cells at the crossroads between immunity and cholesterol homeostasis in atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:2367-75.
 32. Choi JH, Cheong C, Dandamudi DB, Park CG, Rodriguez A, Mehandru S, et al. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis. *Immunity* 2011;35:819-31.
 33. Doring Y, Manthey HD, Drechsler M, Lievens D, Megens RT, Soehnlein O, et al. Auto-antigenic protein-DNA complexes stimulate plasmacytoid dendritic cells to promote atherosclerosis. *Circulation* 2012;125:1673-83.
 34. Daissormont IT, Christ A, Temmerman L, Sampedro Millares S, Seijkens T, Manca M, et al. Plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by tuning T-cell proliferation and activity. *Circ Res* 2011;109:1387-95.
 35. Takagi H, Fukaya T, Eizumi K, Sato Y, Sato K, Shibazaki A, et al. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo. *Immunity* 2011;35:958-71.
 36. Swiecki M, Gilfillan S, Vermi W, Wang Y, Colonna M. Plasmacytoid dendritic cell ablation impacts early interferon responses and antiviral NK and CD8(+) T cell accrual. *Immunity* 2010;33:955-66.
 37. Weber C, Meiler S, Doring Y, Koch M, Drechsler M, Megens RT, et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2898-910.
 38. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012;30:531-64.
 39. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006;12:178-80.
 40. Mor A, Planer D, Luboshits G, Afek A, Metzger S, Chajek-Shaul T, et al. Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:893-900.
 41. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, Guo M, Mahnke K, Rivera M, et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 2001;194:769-79.
 42. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:351-8.
 43. Chilton PM, Rezzoug F, Fugier-Vivier I, Weeter LA, Xu H, Huang Y, et al. Flt3-ligand treatment prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2004;53:1995-2002.
 44. Cho HJ, Shashkin P, Gleissner CA, Dunson D, Jain N, Lee JK, et al. Induction of dendritic cell-like phenotype in macrophages during foam cell formation. *Physiol Genomics* 2007;29:149-60.

45. Paulson KE, Zhu SN, Chen M, Nurmohamed S, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis. *Circ Res* 2010;106:383-90.
46. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Nakajima K, Kita T, Shinohara M, et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2495-503.
47. Habets KL, van Puijvelde GH, van Duivenvoorde LM, van Wanrooij EJ, de Vos P, Tervaert JW, et al. Vaccination using oxidized low-density lipoprotein-pulsed dendritic cells reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res* 2010;85:622-30.
48. Hermansson A, Johansson DK, Ketelhuth DE, Andersson J, Zhou X, Hansson GK. Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2011;123:1083-91.