

선천성 면역반응과 천식

김혜영

서울대학교 의과대학 의학과

Innate immunity in asthma

Hye Young Kim

Department of Medical Science, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is a complex and heterogeneous disease with several phenotypes. Most studies have focused on allergic asthma associated with allergen sensitization and adaptive immunity. On the other hand, nonallergic asthma is associated with a number of environmental factors such as infection, air pollution, or obesity, and requires innate immunity rather than adaptive immunity. In the lung, a number of innate immune cells and mechanisms have evolved to lead lung inflammation and asthma. These innate mechanisms include innate cytokines and various innate cells, including innate lymphoid cells, natural killer cells, as well as gammadelta T cells, which together produce a wide range of cytokines, independent of adaptive immunity and conventional antigens. Here, we review the most recent works regarding innate immune cells and the mechanisms underlying their role in asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:317-325)

Keywords: Airway hyperreactivity, Innate immunity, Innate lymphoid cells, Natural killer T cells, Gammadelta T cells

서론

급변하는 환경과 식습관의 변화 등으로 대변할 수 있는 현대 사회 환경의 변화는 특정 질병의 발병률 증가로 이어졌는데, 천식, 아토피를 포함하는 알레르기성 질환이 대표적이다. 천식은 다양한 자극에 대한 기도의 반응성이 증가되는 것을 주된 특징으로 하며, 임상적으로 보았을 때, 간헐적인 호흡곤란, 기침, 청진상의 천명음을 나타낸다. 또한, 천식은 기도의 만성적인 염증 상태로 정의될 수 있는 대표적인 면역질환으로, 호산구(eosinophil)의 증가, 알레르겐 특이적인 IgE 항체의 증가, 기도 점액 분비의 증가 등을 들 수 있다. 지금까지 천식은 주로 Th2 세포와 적응 면역반응에 의해 매개된다고 이해되어 왔다.¹⁾ Th2 세포는 IgE 항체의 생성을 유도할 수 있는 interleukin (IL) 4, 호산구의 분화를 유도할 수 있는 IL-5, 그리고 천식의 대표적인 특징인 기도과민성을 유도할 수 있는 IL-13과 같은 중요한 사이토카인을 분비함으로써 천식을 유발한다. 비록 Th2 세포와 호산구의 증가가 천식을 정의하는 대표적인 증상이기는 하지

만, Th2 세포와 호산구의 억제를 통해 조절이 되지 않는 중증의 천식 환자가 증가하고 있으며, 이러한 환자군에서 천식의 작용기전에 대한 연구 결과, 천식은 매우 다양하고 복잡한 표현형을 가지고 있다는 것이 밝혀지고 있다.²⁾ 알레르기성 천식(allergic asthma)은 주로 어릴 때 발병하며 Th2 세포와 호산구의 증가와 연관되어 있으나, 알레르겐 비의존적 천식(non-allergic asthma)은 오존 수준의 증가, 디젤 분진의 증가, 담배연기 등과 같은 공기의 오염, 바이러스의 감염, 그리고 비만과 같은 환경적 요소에 의해 유도되며, 종종 Th2 세포 비의존적이며 호산구가 아닌 호중구(neutrophil)의 증가와 연관되어 있다(Fig. 1).³⁻⁶⁾ 이 외에도 천식은 유전적인 요소와 같은 내재적 요인에 의해 유발될 수 있다. 이렇듯 천식은 다양한 표현형을 가지고 있으며, Th2 세포 외에도 다양한 면역 세포들이 다양한 형태의 천식을 유도하는데 관여하고 있다. 본 논문에서는 여러 천식 표현형과 관련하여 선천성 면역 세포들이 어떻게 천식을 유발하고 조절할 수 있는지를 알아보고, 이에 대한 이해를 바탕으로 새로운 천식 치료법 개발의 가능성에 대해 생각해보고자 한다.

Correspondence to: Hye Young Kim

Department of Medical Science, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-740-8970, Fax: +82-2-743-5530, E-mail: hykim11@snu.ac.kr

Received: September 22, 2014 Revised: October 13, 2014 Accepted: October 13, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

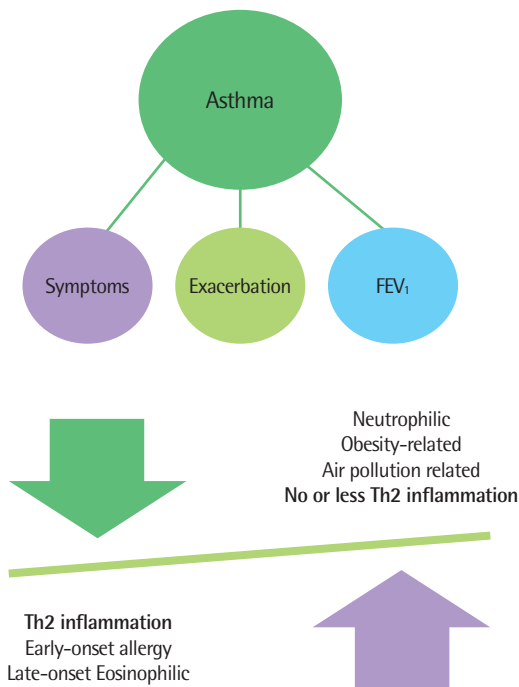


Fig. 1. The key clinical features (lung function, symptoms and exacerbations) and characteristic of asthma.

천식과 선천성 면역반응

기도는 비전정에서 폐의 폐포까지를 아우르고 있으며, 그 표면은 항상 외부 물질들과 접촉하고 있기 때문에, 각종 유해물질, 미생물, 알레르기 등의 다양한 공격에 대해 1차적인 방어를 담당하고 있고, 그 결과 선천성 면역 세포들의 기능이 다른 기관에 비해 다양하게 발달되어 있는 편이다. 면역계는 크게 선천성 면역반응(innate immune response)과 적응 면역반응(adaptive immune response)으로 나눌 수 있다. 적응 면역 반응은 T 세포, B 세포가 주로 담당하며, 항원 특이성이 있고, 특정 항원에 대한 기억(memory)을 가진다는 특징을 가지고 있지만, 내재 면역반응은 항원 특이성이 없으며, 기억을 할 수 없는 대신 외부 자극에 빠르게 반응할 수 있다는 특징이 있다. 지금까지 천식을 유도할 수 있는 기전에 대한 연구는 대부분 적응 면역반응에 관련된 것으로, Th2 세포가 분비하는 사이토카인인 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 등과 T 세포의 기능에 대한 연구에 초점이 맞춰져 있었지만, 적응 면역 세포와 연관된 사이토카인이나 케모카인을 억제하는 방법들은 일부의 천식 환자에서만 효과를 보인다는 한계를 가지고 있다.⁷⁾ 최근의 연구들은 천식을 유발하는데 있어 적응 면역반응뿐만 아니라 내재 면역반응과 이에 관련된 세포들이 상당히 중요한 역할을 담당하고 있음을 보여주고 있다. 기도 상피 세포(airway epithelial cell), 대식 세포(macrophage), 비만 세포(mast cell), 호중구(neutrophil), 자연 살해 T 세포(natural killer T 세포), 그리고 선천성 림프구 세포(innate lymphoid cells, ILC) 등

의 세포들은 천식과 관련해 최근 활발하게 연구되고 있는 선천성 면역반응을 담당하고 있는 세포들이다. 앞으로 선천성 면역반응과 선천성 면역 세포들이 천식을 어떻게 유도하고 조절할 수 있는가에 대해 살펴보고자 하겠다.

선천성 사이토카인

기도는 외부 환경 변화에 대응하는 일차적인 방어를 담당하는 기관이다. 이전의 연구자들은 기도나 기도 상피 세포가 면역반응을 매개한다고 생각하지 않았으나, 기도 상피 세포는 외부 자극을 가장 먼저 인식하고 이에 반응하여 여러 면역반응을 조절할 수 있다. 즉, 기도 상피 세포들은 항원이나 감염 등의 자극에 반응할 수 있는 다양한 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)를 발현하고 있으며, 외부의 자극에 반응하여 다양한 사이토카인이나 케모카인들을 분비함으로써 면역 세포들을 감염된 부분으로 불러들이고 활성화시킬 수 있다.^{8,9)}

최근 유전적 다형성(genetic polymorphism) 분석 결과를 통해, 선천성 사이토카인(innate cytokine) 중 하나인 IL-1과 관련된 사이토카인이 천식의 원인으로 다시 주목받고 있다.¹⁰⁾ IL-1이 천식을 유도하는데 중요한 사이토카인인가에 대한 질문은 그동안의 엇갈린 연구 결과들로 정확한 답을 찾을 수 없었다. 예를 들어 쥐를 사용한 천식 실험에서 IL-1 α 와 IL-1 β 는 경증의 천식을 더욱 악화시키지만 중증의 천식에는 효과가 없었으며,¹¹⁾ IL-1 α 와 IL-1 β 는 처리하는 시기에 따라 질병을 완화시키기도 하지만 악화시키기도 하는 등 상반되는 효과를 보였다.¹²⁾ 이러한 결과들에도 불구하고, 선천성 면역반응이 천식을 유도할 수 있다는 관점에서 보았을 때, IL-1은 천식을 유도하는 중요한 사이토카인으로 생각된다. 첫째, 집먼지진드기(house dust mite, HDM)를 사용하여 천식을 유도한 실험에서, 폐의 상피 세포로부터 IL-1 α 의 분비가 증가되었고, 증가된 IL-1 α 는 자기분비 유도(autoocrine) 방식으로 다시 granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)와 IL-33를 생산되게 하여 결과적으로 Th2 면역반응을 유도할 수 있다는 것이 확인되었다.⁹⁾ 다음으로, IL-1 β 는 IL-17에 의해 매개되는 천식에서 천식을 유도하는데 중요한 역할을 담당한다. 그동안 천식은 type 2 사이토카인이 천식의 주된 병인으로 생각되었으나, 다양한 천식의 아형이 정립되고 이에 따른 실험 동물 모델들이 개발됨에 따라 type 3 사이토카인인 IL-17 등이 비만이나 대기오염에 의해 유도되는 호중구 기반의 천식을 유도하는 주요 사이토카인 중 하나로 생각되어지고 있다.^{5,6)} 비만에 의해 유도되는 천식에서는 IL-1 β 가 Nlrp3 inflammasome 경로를 통해 대식 세포에서 분비되고, 그 결과 IL-17을 분비할 수 있는 선천성 림프구 세포를 활성화 시킴으로써 천식을 유도하게 된다.⁶⁾ 또한 오존의 과노출에 의해 유도되는 천식에서는 자연 살해 T 세포로부터 분비되는 IL-17에 의해 천식이 유도된다.⁵⁾ 따라서 IL-1 α

와 IL-1 β 는 선천성 면역 세포들에 의해 유도되는 천식의 중요 매개체로 작용하고 있다.

Genome-wide association studies (GWAS) 연구를 통해서도 또 다른 선천성 사이토카인인 IL-33이 결합할 수 있는 수용체인 *IL-1 α* (흔히 ST2로 알려져 있음) 유전자가 천식 환자군에서 증가되어 있음이 확인되었다.¹³⁾ IL-33는 Th2 면역반응을 매개하는 중요한 사이토카인으로 알레르기성 질환을 악화시키는 것으로 알려져 있다. 실제로 천식 환자의 폐조직을 얻어 정상인과 비교해 보았을 때 IL-33의 발현이 환자의 조직에서 증가되어 있는 것을 확인할 수 있는데,¹⁴⁾ 수지상 세포(dendritic cell), 대식 세포, 호염구(basophils), 호산구, 비만 세포 등의 다양한 선천성 면역 세포들이 IL-33과 결합할 수 있는 수용체인 ST2를 발현하고 있으며, IL-33에 의해 이들 세포가 활성화되면 Th2 면역반응이 더욱 증가된다. 최근 밝혀진 새로운 면역 세포인 선천성 림프구 세포 역시 ST2를 발현하고 있다(이 부분은 후에 논의하도록 하겠다).¹⁵⁾ 집먼지진드기는 상피 세포, 대식 세포, 수지상 세포 등으로부터 IL-33의 분비를 유도할 수 있는 대표적인 항원이다. 집먼지진드기에 의해 IL-33 분비가 증가되는데, 스테로이드 저항성을 보이는 소아 천식 환자에서 IL-33의 발현이 크게 증가되어 있기도 하다. 신생아시기에 집먼지진드기에 노출되면 IL-33 분비가 증가되고, 이는 기도과민성(airway hyperreactivity)과 기도재형성(airway remodeling)의 증가와 연결된다.¹⁶⁾ 따라서, IL-33는 천식을 유도하는데 중요한 역할을 담당하고 있으며, 스테로이드 내성을 보이는 천식의 치료에 IL-33, 또는 IL-33에 의해 활성화되는 세포 등이 새로운 치료 대상으로 고려될 수 있을 것이다.

마지막으로 IL-25도 천식 환자의 기도 상피 세포와 염증 세포에서 분비되는 주요 사이토카인이다. IL-25는 IL-17과 유사한 염기서열을 가지고 있는 단백질로서, IL-17B와 함께 IL-17RB 수용체에 결합하여 신호를 전달할 수 있다. IL-33과 마찬가지로 IL-25 역시 type 2 면역반응을 증가시키지만 아직까지 명확한 기전이 밝혀지지 않았다. 천식을 유도할 수 있는 원인 중의 하나인 바이러스 감염 후 폐에서의 IL-25 분비가 증가되고, 그 결과 수지상 세포에서의 Jagged-1 발현이 증가되어 Th2 면역반응이 활성화 될 수 있다.¹⁷⁾ 또한, IL-25는 선천성 림프구 세포를 활성화시킬 수 있는데, 활성화된 선

천성 림프구 세포는 IL-5와 IL-13를 다량으로 분비함으로써 천식을 유도할 수 있다.¹⁸⁾

IL-1, IL-33, IL-25와 같은 선천성 사이토카인은 새로운 면역 세포인 선천성 림프구 세포를 활성화시킬 수 있다는 점에서 선천성 림프구 세포의 발견과 더불어 천식에서 그 기전이 재조명되고, 중요성이 부각되고 있다. 다음으로는 선천성 림프구 세포와 천식의 관계에 대하여 살펴보도록 하겠다.

선천성 림프구 세포

최근 면역학 분야에서 가장 흥미로운 발견 중 하나를 꼽으라면 바로 선천성 림프구 세포의 발견을 들 수 있을 것이다. 선천성 림프구 세포는 2010년도에 새롭게 발견된 세포군으로 T세포 수용체(T cell receptor)나 B 세포 수용체(B cell receptor)와 같은 항원 수용체가 없으면서도 형태학적으로 림프구 계열 세포의 특징을 지닌 세포이다. 적응 면역반응을 담당하고 있는 T 세포와는 달리 선천성 림프구 세포는 항원 특이성을 가지고 있지 않아 선천성 면역 세포의 특징을 가지고 있지만, 해부학적인 측면에서 T 세포와 비슷한 형태를 가지고 있으며 T 세포에 상응하는 역할을 담당한다는 점에서 선천성 림프구 세포의 발견은 학계에서 큰 파장을 일으켰다. 선천성 림프구 세포는 주로 선천성 사이토카인(IL-1, IL-33, IL-25)에 빠르게 반응하며, 조직의 항상성 유지, 손상조직의 복구 및 병원체로부터의 방어반응 등을 담당하고 있다. 아직까지도 선천성 림프구 세포의 특성과 기능에 대한 연구는 진행되고 있는 상태이지만, 선천성 림프구 세포는 크게 3개의 그룹으로 분류할 수 있다(Table 1).

Type 1 선천성 림프구 세포(ILC1)는 자연 살해 세포와 상당히 유사한 표현형을 보인다. 아주 최근까지도 자연 살해 세포가 선천성 림프구 세포의 원시형으로 생각되고, 자연 살해 세포가 넓은 의미에서 ILC1에 포함되었지만, 2013년에 크론씨병을 가지고 있는 환자의 대장에서 type 1 선천성 림프구 세포(ILC1)가 발견되었기 때문에 이제는 이 둘을 구분지어 생각해야 할 것이다.¹⁹⁾ 자연 살해 세포와 type 1 선천성 림프구 세포는 모두 분화 과정에서 전사인자인 T-bet을 필요로 하고, interferon (IFN) γ 를 분비한다는 공통점을

Table 1. Surface markers, cytokines, and related disease of innate lymphoid cells

Subsets	Surface markers	Cytokines	Related diseases
ILC1			
NK	Nk1.1 ⁺ , Dx5 ⁺ , CD16 ⁺ , CD94 ⁺ , IL-12R β 2 ⁺ , Eomes ⁺	IFN- γ (low level), perforin, granzyme	Antimicrobial activity, virus clearance, colitis
ILC1 s	Lin ⁻ , Nkp46 ⁺ , NK1.1 ⁺ , α 4 β 7 ⁺ , Eomes ⁻	IFN- γ (high level)	
ILC2	Lin ⁻ , c-Kit ⁺ , Sca-1 ⁺ , IL-7R ⁺ , ST2 ⁺ , IL-25R ⁺	IL-5, IL-9, IL-13, amphiregulin	Asthma, atopic dermatitis, helminth infection
ILC3			
Lti	Lin ⁻ , Nkp46 ⁺ , LT α 1 β 2 ⁺ , IL-7R ⁺ , NKG2D ⁺	IL-17, IL-22, lymphotoxin	IBD, psoriasis
ILC3 (IL-17 ⁺ and IL-22 ⁺)	Lin ⁻ , Nkp46 ⁺ , LT α 1 β 2 ⁺ , IL-7R ⁺ , c-Kit ⁺ , IL-1R1 ⁺ , CCR6 ⁺	IL-17, IL-23	

ILC, innate lymphoid cell; IL, interleukin; IFN, interferon; IBD, Inflammatory bowel disease.

가지고 있지만, type 1 선천성 림프구 세포는 자연 살해 세포가 분비하는 granzyme이나 perforin과 같은 세포 독성을 가지고 있는 물질을 분비하지 못한다는 차이점을 가지고 있다. 대신 type 1 선천성 림프구 세포는 IL-7과 IL-12에 반응하여 다량의 IFN- γ 를 분비할 수 있다.

천식의 측면에서 type 1 선천성 림프구 세포나 자연 살해 세포의 역할에 대한 연구는 활발하지 않은 편이다. Korsgren 등²⁰⁾은 자연 살해 세포가 호산구에 의해 매개되는 천식을 조절한다고 생각했다. Anti-NK1.1 항체를 사용하여 자연 살해 세포를 제거해 주었을 때, 폐에서의 IL-5와 IL-12 등의 발현이 감소되고 항원 특이적인 IgE와 IgG의 레벨이 감소되었기 때문이다. 하지만, 이러한 실험 방법은 자연 살해 세포뿐만 아니라 천식을 유도하는 데 중요한 역할을 한다고 알려져 있는 자연 살해 T 세포도 함께 제거하기 때문에 자연 살해 세포의 역할을 규명하기 위해서는 좀 더 명확한 연구가 요구된다. 또한, 자연 살해 세포와 구별되는 type 1 선천성 림프구 세포에 대한 정의가 이루어졌기 때문에,^{19,21)} 천식과 관련하여 type 1 선천성 림프구 세포의 새로운 역할들이 곧 규명되길 기대해 본다.

Type 2 선천성 림프구 세포(ILC2)는 선천성 림프구 세포들 중 가장 먼저 연구가 시작된 세포군인 type 2 사이토카인을 다량으로 분비하는 특성으로 인해 천식이나 알러지질환에서 가장 활발하게 연구되고 있는 세포군이다. 비록 type 2 선천성 림프구 세포라고 명명되지는 않았지만 type 2 선천성 림프구 세포로 추정되는 세포가 처음으로 규명된 시점은 2001년으로 거슬러 올라간다. 이때 Helminth 감염 시 다량의 IL-5, IL-9, IL-13을 분비하는 non-T, non-B (NTNB) 세포들이 처음으로 확인되었고, 이후 IL-25 단백질을 처리 해주었을 때 non-T, non-B 세포들에서 type 2 면역반응이 증가하고 IgE 레벨과 호산구가 증가되는 현상이 폐와 소화기관에서 관찰되었다.^{22,23)} 이러한 IL-5와 IL-13을 분비하는 non-T, non-B 림프구들은 실제 천식 환자에서도 발견되었는데, IL-33이나 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)와 같은 사이토카인을 처리하였을 때, CD34를 발현하는 세포에서의 type 2 사이토카인이 증가되는 현상이 관찰된 것이다. 하지만, 이들 세포가 어떤 세포인지에 대한 연구는 이후 더 진행되지 않았었다.²⁴⁾ 지금과 같은 정확한 의미의 선천성 림프구 세포가 정의되고 연구되기 시작한 것은 2010년도에 이르러서이다. 3개의 다른 그룹에서 T 세포와 B 세포의 특성을 가지고 있지 않지만, IL-33과 IL-25에 반응하여 다량의 IL-5와 IL-13을 분비하는 세포군을 발견한 것이 그 시초이다.^{15,25,26)} 처음에 type 2 선천성 림프구 세포는 각각 natural helper cells, nuocytes, multipotent progenitor cell 등으로 불렸으나, 이들이 공통적으로 type 2 사이토카인을 분비하는 특성을 따서 현재는 이 모든 세포들을 type 2 선천성 림프구 세포로 명명하고 있다.²⁷⁾ 비록 type 2 선천성 림프구 세포가 존재하는 장기의 차이, 활성화 정도의 차이, 실험 쥐의 strain의 차이 등으로 인해 각 연구 그룹 간의 type 2 선천성 림프구 세포 표현형의

차이가 존재하지만, 일반적으로 type 2 선천성 림프구 세포는 CD25 (IL-2 수용체), CD90 (thy 1), c-kit (발현 정도에는 차이가 있음), CD127 (IL-7R)을 공통으로 발현한다. 더불어 type 2 선천성 림프구 세포는 ST2 (IL-33 수용체)와 IL-17RB (IL-25 수용체)를 표면에 발현하고 있어, 바이러스, 진균, 기생충과 같은 다양한 병원체의 감염 시에 분비되는 IL-33과 IL-25에 빠르게 반응할 수 있다.^{23,25,26)} Type 2 선천성 림프구 세포가 분화되기 위해서는 Id2, RoRa, GATA3, Notch, Gfi1 등을 통한 신호가 필요하다.²⁸⁻³¹⁾ Type 2 선천성 림프구 세포는 IL-5, IL-9, IL-13과 같은 천식을 유도할 수 있는 사이토카인을 다량으로 분비하기 때문에, 천식과 관련하여 가장 활발하게 연구되고 있다(이 부분은 다음 부분에서 살펴볼도록 하겠다).

Type 3 선천성 림프구 세포(ILC3)는 IL-17, IL-22 등의 type 3 사이토카인을 분비하는 세포로, RoRyt, GATA3, Notch가 분화에 필요한 주요 전사 인자로 알려져 있다.³²⁻³⁴⁾ Type 3 선천성 림프구 세포는 사이토카인 분비 능력에 따라 크게 3개의 하위 그룹으로 나눌 수 있다. (1) 림프 조직 형성에 중요한 역할을 담당하며, IL-17과 IL-22를 분비하는 림프 조직 유도 세포(LTi cells)³⁵⁾; (2) IL-22를 분비하는 ILC3³⁶⁾; (3) IL-17을 분비하는 ILC3³⁶⁾가 그것이다. Type 3 선천성 림프구 세포는 주로 점막 기관인 폐, 내장, 피부 등에서 발견되고 있으며, 사이토카인을 분비함으로써 천식, 대장염, 건선 등의 질병을 유도하는 데 중요한 역할을 담당하고 있다.

선천성 림프구 세포와 천식

1. 알레르기성 천식에서 선천성 림프구 세포의 역할

Type 2 선천성 림프구 세포는 T 세포에서 분비되는 IL-5와 IL-13을 능가하는 많은 양의 type 2 사이토카인을 분비하기 때문에 천식 유도에 있어 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다. 실제로 여러 동물 실험 결과를 통해서 선천성 림프구 세포는 알레르기성 천식(allergic asthma)을 유발하는데 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀졌다. 천식의 실험 동물 모델에서 가장 널리 사용되고 있는 ovalbumin (OVA)를 사용하여 천식을 유도하였을 때, ST2-IL-33를 포함하는 경로가 천식을 유도하는데 중요하다는 사실은 이미 밝혀진 바 있다.³⁷⁾ 즉, 천식이 유도된 쥐에 IL-33가 결합할 수 있는 수용체인 ST2를 통한 신호를 차단하는 항체를 처리해주었을 경우, 폐에서 분비되는 IL-4와 IL-13의 양이 감소되며 기도의 염증 또한 감소된다. 당시 이 실험을 진행한 저자들은 ST2를 발현하고 있는 Th2 세포들이 이러한 반응을 유도하는 주요 세포라고 결론지었지만, ST2-IL-33 신호에 가장 큰 영향을 받는 세포는 type 2 선천성 림프구 세포임이 여러 실험을 통해 증명되고 있다. 사이토카인을 분비하는 세포에 형광을 발현하도록 제작한 IL4^{+/eGFP}IL13^{+/tomato} 이중 형광표지 쥐를 사용하여 OVA를 통해 천식을 유도하였을 때, OVA에 의해 활성화되어 IL-13을 분비하는 type 2 선천성 림프구 세포가 폐

에서 증가됨을 확인할 수 있었다.³⁸⁾ 비록 IL-13을 분비하는 세포는 Th2 세포를 포함하기는 하지만, 이 실험을 통해 Th2 세포와 type 2 선천성 림프구 세포 모두가 IL-13을 분비함으로써 OVA에 의한 천식을 유도함을 알 수 있다. 유사한 결과로, 집먼지진드기(HDM)나 OVA를 통해서 천식을 유도했을 때 Th2 세포와 type 2 선천성 림프구 세포 모두가 IL-5와 IL-13을 분비함으로써 천식을 유도하는데 있어 중요한 역할을 담당하고 있음이 다른 그룹의 연구 결과에 의해 밝혀지기도 하였다.

Protease 활성을 가지고 있는 항원은 type 2 선천성 림프구 세포를 특이적으로 활성화시켜 천식을 유도할 수 있다. Protease 활성을 가지고 있는 항원들은 기도 상피 세포에 손상을 줌으로써 선천성 사이토카인들의 분비를 촉진시키고, 그 결과 type 2 선천성 림프구 세포들이 활성화됨으로써 천식이 유도된다. Papain을 처리해 준 쥐의 폐에서는 IL-9을 분비하는 type 2 선천성 림프구 세포가 활성화되는 현상을 관찰할 수 있는데, 이러한 과정은 IL-2와 IL-33 의존적으로 이루어지며, IL-9를 차단하는 항체를 처리해주었을 때 폐의 염증이 감소된다.³⁸⁾ 이 실험에서는 최초로 IL-9을 분비할 수 있는 type 2 선천성 림프구 세포를 밝혔는데, type 2 선천성 림프구 세포는 분화 초기에는 IL-9을 분비하였다가 후에 IL-5와 IL-13을 발현하는 type 2 선천성 림프구 세포 형태로 분화/성숙될 것으로 생각된다. T 세포가 결여되어 있는 쥐(Rag2^{-/-})에 papain을 처리해주었을 경우 역시, 폐의 호산구가 증가되었고, 천식을 유도하는데 중요한 사이토카인인 IL-5와 IL-13의 분비 역시 증가되는 것을 확인하였다(기도 과민성은 측정하지 않았음). 선천성 림프구 세포가 결핍되어있는 쥐(Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-})에 동일한 방법으로 천식을 유도하였을 경우 천식이 유도되지 않았지만, type 2 선천성 림프구 세포를 Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-} 실험 쥐에 다시 넣어주었을 때 천식의 증상들이 회복됨으로써, papain과 같이 protease를 포함한 항원이 type 2 선천성 림프구 세포를 특이적으로 활성화시켜 천식을 유도함을 확인할 수 있었다.³⁹⁾ 또 다른 protease 활성을 가지고 있는 항원인 *Alternaria alternata* 역시 감염되었을 경우 기도 상피 세포에 손상을 주어 IL-33과 IL-25의 분비를 촉진시킴으로써, 폐에 존재하는 type 2 선천성 림프구 세포를 활성화시킴으로써 천식을 유발할 수 있다.⁴⁰⁾

이상의 연구 결과들은 type 2 선천성 림프구 세포가 알레르기성 천식에서 초기에 다량의 IL-5와 IL-13을 분비함으로써 천식을 유도하는데 있어 중요한 역할을 담당하고 있음을 제시하고 있다(Fig. 2). 하지만, 알레르기성 천식 환자에서 이들 type 2 선천성 림프구 세포가 중요한 역할을 담당하고 있는지에 대한 직접적인 증거는 아직까지 제시되고 있지 않기 때문에, 이를 증명할 수 있는 연구가 더욱 진행되어야 할 것이다.

2. 비알레르기성 천식에서 ILC의 역할

대부분의 천식 동물 모델이 항원에 의해 유도되는 천식에 대한

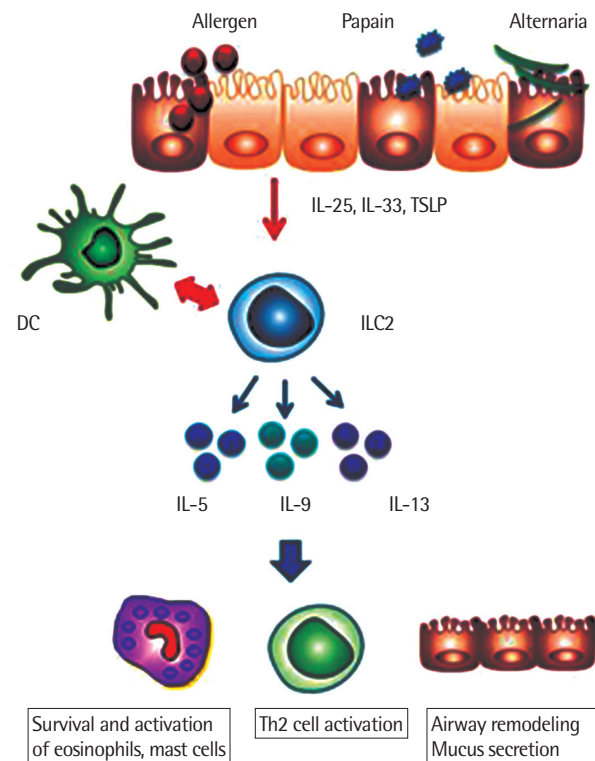


Fig. 2. The role of innate lymphoid cells (ILCs) in the development of allergic asthma. IL, interleukin; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; DC, dendritic cell.

연구에 집중되어 있지만, 천식 환자의 상당 부분이 비알레르기성이며 기도에 호산구보다 호중구가 증가되어있는 양상을 보인다. 대표적인 예로서 인플루엔자 바이러스에 의해 유도되는 천식을 들 수 있는데, 바이러스가 감염되었을 경우 대부분의 천식 환자들은 천식의 증상이 더욱 악화되어 병원을 찾게 된다. 이러한 원인을 찾기 위해 Th2 세포의 기능 변화와 관련한 연구가 많이 수행되었지만, 바이러스가 감염된 천식 환자들은 알러지의 유무에 상관없이 대부분 그 증상이 악화되기 때문에 항원 특이적인 Th2 세포를 통한 경로가 아닌 다른 경로에 의해 천식이 악화된다고 생각하는 것이 더욱 타당할 것이다. 최근의 연구들을 통해 인플루엔자 바이러스가 어떻게 천식을 유도할 수 있는지에 대한 해답을 얻을 수 있다. 인플루엔자 바이러스를 쥐에 감염시켰을 경우, 폐의 상피 세포와 대식 세포에서 IL-33의 분비가 증가되게 되고, 그 결과 type 2 선천성 림프구 세포가 활성화되어 IL-13을 분비함으로써 천식이 유도되는 것이다.³⁾ Thy 1.2 항체를 사용하여 type 2 선천성 림프구 세포를 제거한 경우 바이러스에 의한 천식의 증상이 사라지는 것을 확인할 수 있었고, IL-13을 분비하는 type 2 선천성 림프구 세포를 천식이 일어나지 않는 쥐에 주었을 때 천식의 증상이 다시 악화되는 실험을 통해 type 2 선천성 림프구 세포의 기능을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

앞선 연구가 바이러스에 의한 천식 모델에서 type 2 선천성 림프구 세포가 천식을 악화시킴을 보여주는 반면에 다른 연구에서는

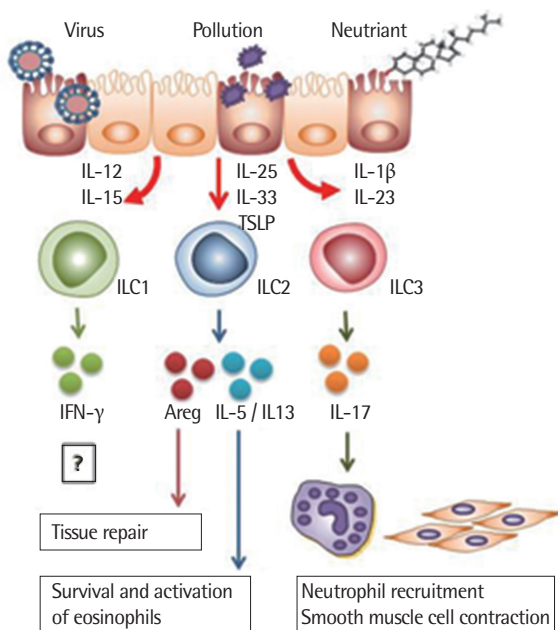


Fig. 3. The role of innate lymphoid cells (ILCs) in the development of nonallergic asthma. IL, interleukin; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; IFN, interferon.

바이러스가 type 2 선천성 림프구 세포를 활성화 시키지만, 활성화된 type 2 선천성 림프구 세포가 amphiregulin을 분비함으로써 폐의 항상성 유지에 기여하며 손상된 폐의 재생을 증가시킴을 보여주고 있다.⁴¹⁾ 이 연구에서는 Thy 1.2 항체를 사용하여 type 2 선천성 림프구 세포를 제거하였을 경우 오히려 폐의 손상이 증가되는 현상이 관찰되어 type 2 선천성 림프구 세포는 기도 상피 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당함을 알 수 있다. 언뜻 보면 이 두 그룹의 결과에서 type 2 선천성 림프구 세포의 역할이 상반된 것처럼 느껴진다. 하지만, 대부분의 면역 세포들이 조건에 따라 질병을 유도하기도 하지만 억제하기도 하는 상반된 기능을 가지고 있다는 점을 고려했을 때, 아마도 type 2 선천성 림프구 세포의 고유한 기능은 폐의 항상성을 유지하는 것이지만, 외부 자극의 세기에 따라 과다하게 활성화되면 오히려 질병을 유도하는 경향을 나타낼 수도 있을 것이다. 또 다른 가능성은 type 2 선천성 림프구 세포가 표현형은 동일하지만 기능은 다른 하위 집합으로 나뉘는 것이다. 즉 한 그룹은 IL-13을 분비하여 천식을 악화시키는 세포이고, 다른 그룹은 amphiregulin을 분비하지만 IL-13을 분비하지 않아 기도 손상을 억제하는 기능을 가지고 있는 세포인 것이다. 앞으로 선천성 림프구 세포에 대한 연구가 더 진행되어 이러한 상반된 결과를 명확히 설명할 수 있게 되기를 기대해본다.

Type 2 선천성 림프구 세포뿐 아니라 type 3 선천성 림프구 세포 역시 비알레르기성 천식을 유도하는데 중요한 역할을 담당한다. 비만은 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 지방간, 암 등 다양한 질환과 연관되어 있을 뿐 아니라, 비만 환자의 경우 스테로이드 내성을 가지고 있

는 중증 천식이 유도될 확률이 정상인에 비해 높다.⁴²⁾ 비만에 의해 유도되는 형태의 천식 환자의 경우 정상인과 비교했을 때 높은 수준의 IL-17이 발현되는 특징을 가지고 있다. 알레르기성 천식 모델에서 IL-17은 천식을 증가시키기도 하지만, 반대로 천식을 억제하기도 하기 때문에 천식과 관련하여 IL-17의 역할은 불분명했다.^{5,43)} 하지만 최근의 연구 결과들은 T 세포에서 분비된 IL-17만으로도 기도과민성을 유도할 수 있음을 보여주어 IL-17 역시 천식을 유도할 수 있는 중요한 사이토카인으로 인식되고 있다.^{44,45)} 이와 더불어서 비만에 의한 천식 동물 모델에서 IL-17을 분비하는 type 3 선천성 림프구 세포가 증가되고, 그 결과 천식이 유도됨이 밝혀졌다(Fig. 3).⁶⁾ 고지방식을 통해 비만을 유도한 쥐의 경우 정상 쥐보다 천식의 주요 지표인 기도과민성이 증가되게 되는데, 이러한 현상은 적응 면역 세포들에 비의존적으로 나타나는 현상으로, T 세포와 B 세포가 결손된 Rag1^{-/-} 실험쥐에 고지방식을 주었을 때도 천식이 유도된다. 또한 비만에 의해 유도되는 천식은 IL-17에 의존적으로, IL-17을 분비하는 대부분의 세포는 type 3 선천성 림프구 세포이다. 고지방식에 의해 활성화되는 type 3 선천성 림프구 세포는 type 2 선천성 림프구 세포와는 확연히 구별되는 특징을 가지는데, (1) 표면에 IL-1R를 발현하여 IL-1 신호에 의해 활성화 되고, (2) IL-13이 아닌 IL-17만을 분비한다는 특징을 가지고 있다.

고지방식이 type 3 선천성 림프구 세포의 증식과 활성화를 유도하는 것과 유사하게 비타민 A 역시 type 3 선천성 림프구 세포의 분화에 영향을 준다.⁴⁶⁾ 일반적으로 type 3 선천성 림프구 세포는 소장에서 쉽게 찾을 수 있는데, 영양소 중 비타민 A가 결핍되었을 때, type 3 선천성 림프구 세포의 숫자가 감소된다. 흥미로운 것은 비타민 A는 type 3 선천성 림프구 세포의 증식과 활성화를 유도하지만 반대로 type 2 선천성 림프구 세포의 분화를 억제하는 상반된 기능을 가지고 있다는 점이다. 앞으로 정확한 기전에 대한 연구가 더 필요하겠지만, 고지방식이나 비타민 A 같은 영양분이 선천성 림프구 세포의 증식이나 활성화를 조절할 수 있다는 것은 영양소 조절을 통해 면역 세포의 기능을 조절할 수 있는 가능성을 제시해주는 결과라고 할 수 있을 것이다.

3. 천식 환자에서 선천성 림프구 세포의 역할

대부분 새로 밝혀진 면역 세포들이 그러하듯, 선천성 림프구 세포 역시 사람의 치료보다는 주로 쥐를 이용한 실험을 통해 그 기능에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 그럼에도 불구하고, 몇몇의 실험 결과를 통해 선천성 림프구 세포가 실험쥐뿐 아니라 사람에게서도 존재하고 있음을 확인할 수 있다.

첫째로, Allakhverdi 등²⁴⁾은 천식 환자로부터 객담을 얻어 세포를 분리하였고, 이들 세포가 non-B, non-T 세포이면서 빠른 시간 내에 다량의 type 2 사이토카인을 분비한다는 사실을 밝혔다. 이들 non-B, non-T 세포들은 CD34, TSLP와 IL-33와 결합할 수 있는 수

용체를 발현하며, IL-33과 TSLP에 의한 자극을 받았을 때 정상인에서 유래한 세포보다 많은 양의 IL-5와 IL-13을 분비한다. 비록 이 연구는 선천성 림프구 세포의 기준 표현형에 대한 연구를 진행하지 않았지만, 세포의 특징을 미루어 볼 때 선천성 림프구 세포와 매우 유사한 세포가 천식 환자에서 존재함을 보여주고 있다.

다음으로 GWAS 연구를 통해 얻어진 결과를 분석해보면, IL-33, ST2, RORα와 같은 type 2 선천성 림프구 세포의 기능과 관련된 유전자들이 천식 환자군에서 증가되어 있음을 알 수 있다.¹³⁾

마지막으로, 천식 환자로부터 기도 세척액(bronchoalveolar lavage fluid)을 얻어 분석해본 결과, lineage maker를 발현하지 않는 세포들이 존재하고 있음을 확인할 수 있었다. 이 세포들을 활성화시키기 위해 선천성 림프구 세포 분화에 중요한 재조합 단백질들(IL-2, IL-7, IL-1β)을 함께 처리해주면 IL-17을 분비하는 type 3 선천성 림프구 세포들의 분화가 증가하는 것을 볼 수 있다. 특히 천식의 증상이 심하고 신체질량지수(body mass index)가 높은 환자로부터 얻은 기도 세척액으로부터 유래한 세포에서의 IL-17 분비가 더욱 증가되었다.⁶⁾

이상의 증거들은 직접적으로 선천성 림프구 세포가 천식 환자의 폐에 존재한다는 사실을 보여주지는 못하지만 이를 뒷받침해줄 수 있는 충분한 가능성을 제시해주고 있다. 이를 기반으로 하여, 앞으로 천식 환자에서의 선천성 림프구 세포의 역할과 그 기전에 대한 연구가 더욱 심도 있게 진행되고, 새로운 면역 치료 기술이 개발될 수 있기를 기대해본다.

선천성 림프구(Innate like lymphocyte)

선천성 림프구 세포 이외에도 자연 살해 T 세포, γδ T 세포와 같은 선천성 면역반응을 담당하고 있는 림프구들이 존재하며 이들 역시 천식의 병인으로서 중요한 역할을 담당하고 있다.

1. 자연 살해 T 세포

자연 살해 T 세포는 그 이름에서 알 수 있듯이 자연 살해 세포와 T 세포의 특징을 동시에 가지고 있는 독특한 세포이다. 자연 살해 T 세포는 semi-invariant한 T세포 수용체를 가지고 있으며, 일반적으로 T 세포가 펩타이드(peptide)를 인식하여 활성화되는 반면, 당지질(glycolipid)을 인식하여 활성화된다.⁴⁷⁾ 박테리아와 바이러스를 포함한 다양한 미생물의 감염을 통해 자연 살해 T 세포가 활성화되며, 그 결과 자연 살해 T 세포는 IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IFN-γ를 포함한 다양한 사이토카인을 분비함으로써 면역반응을 조절하는데 중요한 역할을 담당한다. 다양한 천식 동물 모델을 통한 연구들을 통해 자연 살해 T 세포는 천식에서 중요한 역할을 담당하는 세포임이 밝혀져왔다. 예를 들어, Sendai virus가 감염되었을 때, 자연 살해 T 세포는 IL-13을 분비하고, 폐포 대식 세포(alveolar mac-

rophage)에서의 IL-13 분비를 증가시켜 폐의 만성 염증과 기도과민성을 유발할 수 있다.⁹⁾ 또한 만성 천식 환자의 폐에서 발견되는 박테리아인 *Sphingomonas bacteria*는 glycolipid를 통해 자연 살해 T 세포를 직접적으로 활성화 시킴으로써 기도과민성과 염증반응을 유도한다.⁴⁸⁾ 자연 살해 T 세포는 박테리아뿐만 아니라 진균(fungi)을 인식하여 활성화됨으로써 면역반응을 매개할 수 있다.⁴⁹⁾ *Aspergillus fumigatus*로부터 유래된 glycolipid는 자연 살해 T 세포에 직접적으로 결합하고, 이들을 활성화시켜 type 2 사이토카인의 분비를 촉진시킴으로써 천식을 유발한다.

미생물뿐 아니라 여러 가지 다양한 환경적 요인들 역시 자연 살해 T 세포를 활성화시킬 수 있다. 집먼지(house dust), 꽃가루에서 유래된 glycolipid들도 앞서 언급한 것과 유사한 기전으로 자연 살해 T 세포를 활성화시킴으로써 천식을 유도할 수 있다.^{50,51)} 또한 오존과 같은 대기 오염도 자연 살해 T 세포를 활성화함으로써 천식을 유발할 수 있음이 동물 실험 모델을 통해 증명된 바 있다.^{5,52)} 실험쥐를 고농도(1 ppm)의 오존에 장기간 노출 시켰을 경우, 기도 상피 세포가 손상을 입게 되고, 손상된 상피 세포가 직접 자연 살해 T 세포에 결합하거나, 상피 세포에서 유래된 사이토카인이 자연 살해 T 세포를 활성화시켜 천식을 유발할 수 있는 사이토카인의 분비가 증가됨으로써 천식이 유도되게 된다. 또한 장 내 세균도 자연 살해 T 세포의 활성화에 영향을 미치는데, 무균(germ-free) 쥐를 사용한 실험을 통해 자연 살해 T 세포가 무균 상태에서 숫자가 증가되어 있고, 이로 인해 천식이 유도될 수 있음이 보고되었다.⁵³⁾ 실제로 천식 환자에서 장 내 세균총의 다양성이 감소되어 있음이 보고된 바가 있어,⁵⁴⁾ 장 내 세균은 자연 살해 T 세포를 포함한 면역 세포와의 상호작용을 통해 그 기능을 조절할 것으로 생각된다. 아직까지 천식 환자에서 자연 살해 T 세포가 어떠한 역할을 담당하고 있는가에 대한 연구는 불분명한 상태이지만, 여러 가지 다양한 병원균의 감염에 빠르고 신속하게 반응함으로써 천식을 유도할 수 있는 자연 살해 T 세포의 기능을 효율적으로 조절할 수 있는 방법을 찾는 것은 천식을 조절하는 중요한 실마리를 제공할 수 있을 것이다.

2. γδ T 세포

마지막으로 γδ T 세포는 전체 T 세포의 1%~5%를 차지하는 세포로서 주로 장이나 폐와 같은 점막기관에 많이 분포하고 있다.⁵⁵⁾ 박테리아 감염 시 대식 세포에서 분비되는 IL-1β와 IL-12는 γδ T 세포가 IFN-γ를 분비하는 것을 촉진시킨다.⁵⁶⁾ 반면에 IL-1β와 IL-23를 통해 γδ T 세포가 자극을 받으면 IFN-γ가 아닌 IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-17 등의 다양한 사이토카인의 분비가 유도된다.⁵⁷⁾ 천식과 관련하여 γδ T 세포의 기능에 대한 연구는 다른 면역 세포에 비해 활발하지 않은 편이지만, rhinoviruses나 respiratory syncytial virus 등과 같은 바이러스의 감염 시 γδ T 세포는 IL-17, IFN-γ를 분비함으로써 천식을 억제할 수 있다.^{58,59)} 다른 선천성 림프구 세포들

과 마찬가지로 $\gamma\delta$ T 세포 역시 외부 감염 등에 반응하여 빠르게 사이토카인을 분비하는 특징을 가지고 있어 바이러스 외의 다양한 원인에 의해 유도되는 천식에서 중요한 역할을 담당할 것으로 사료되므로, 이에 대한 연구들이 추가로 이루어져야 할 것이다.

결론

최근 천식을 이해하는 방향은 단일항원, 단일병원균에 의해서 천식이 발생한다기보다는 여러 복합적인 요인에 의해 천식이 유도된다는 쪽으로 변화하였으며 천식 환자에서 보여지는 여러 복합적인 요소들을 잘 분류할 수 있는 표현형을 찾아 치료에 효율적으로 적용하기 위한 노력들이 기울여지고 있다. 이를 뒷받침하듯 최근 천식에 대한 연구 결과들은 적응 면역반응뿐만 아니라 선천성 면역, 유전적 요인, 환경적 요인 등 여러 가지 요소들이 복합적으로 작용하고 있음을 보여주고 있다. 특히, 선천성 림프구 세포와 같은 새로운 면역 세포의 발견과 이에 대한 연구는 천식의 기전에 대한 이해를 넓히는데 큰 도움을 주었다. 비록 선천성 림프구 세포가 어떻게 다른 면역 세포들과 상호작용을 하는지, 어떻게 그 기능을 조절할 수 있는지 등에 대한 추가적인 질문들이 남아있지만, 선천성 림프구 세포를 포함한 다양한 선천성 면역반응에 대한 연구는 천식의 새로운 영역을 개척하였으며, 천식의 증상에 따른 개인별 맞춤 치료법 개발로 이어질 수 있는 단서를 제공했다는 점에서 의의가 있다.

REFERENCES

- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
- Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;11:577-84.
- Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011;12:631-8.
- Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM, Lu FL, Theman TA, Flynt L, et al. Allergic airway responses in obese mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:650-8.
- Pichavant M, Goya S, Meyer EH, Johnston RA, Kim HY, Matangkasombut P, et al. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyper-reactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. *J Exp Med* 2008;205:385-93.
- Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014;20:54-61.
- Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht BN. Cytokine targets in airway inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:351-61.
- Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;15:410-6.
- Willart MA, Deswarte K, Pouliot P, Braun H, Beyaert R, Lambrecht BN, et al. Interleukin-1 α controls allergic sensitization to inhaled house dust mite via the epithelial release of GM-CSF and IL-33. *J Exp Med* 2012;209:1505-17.
- Ramadas RA, Li X, Shubitowski DM, Samineni S, Wills-Karp M, Ewart SL. IL-1 Receptor antagonist as a positional candidate gene in a murine model of allergic asthma. *Immunogenetics* 2006;58:851-5.
- Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. The IL-1 receptor 1 is critical for Th2 cell type airway immune responses in a mild but not in a more severe asthma model. *Eur J Immunol* 2003;33:991-1000.
- Caucig P, Teschner D, Dinges S, Maxeiner JH, Reuter S, Finotto S, et al. Dual role of interleukin-1 α in delayed-type hypersensitivity and airway hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:303-12.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
- Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, Murphy G, Corrigan CJ, Ying S, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009;183:6469-77.
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540-4.
- Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:676-85.e13.
- Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J Immunol* 2010;185:4681-90.
- Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LE, Wong SH, Cruickshank JP, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:191-8.e1-4.
- Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde AA, Meijer SL, Weijer K, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013;14:221-9.
- Korsgren M, Persson CG, Sundler F, Bjerke T, Hansson T, Chambers BJ, et al. Natural killer cells determine development of allergen-induced eosinophilic airway inflammation in mice. *J Exp Med* 1999;189:553-62.
- Klose CS, Flach M, Mohle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 2014;157:340-56.
- Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15:985-95.
- Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006;203:1105-16.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:472-8.
- Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF Jr, Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature* 2010;464:1362-6.
- Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nu-

- ocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367-70.
27. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol* 2012;30:647-75.
 28. Halim TY, MacLaren A, Romanish MT, Gold MJ, McNagny KM, Takei F. Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity* 2012;37:463-74.
 29. Wong SH, Walker JA, Jolin HE, Drynan LE, Hams E, Camelo A, et al. Transcription factor RORα is critical for nuocyte development. *Nat Immunol* 2012;13:229-36.
 30. Zhou L. Striking similarity: GATA-3 regulates ILC2 and Th2 cells. *Immunity* 2012;37:589-91.
 31. Spooner CJ, Lesch J, Yan D, Khan AA, Abbas A, Ramirez-Carrozzi V, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol* 2013;14:1229-36.
 32. Sanos SL, Bui VL, Mortha A, Oberle K, Heners C, Johner C, et al. RORγ⁺ and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells. *Nat Immunol* 2009;10:83-91.
 33. Possot C, Schmutz S, Chea S, Boucontet L, Louise A, Cumano A, et al. Notch signaling is necessary for adult, but not fetal, development of RORγ⁺ innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2011;12:949-58.
 34. Serafini N, Klein Wolterink RG, Satoh-Takayama N, Xu W, Vossenhric CA, Hendriks RW, et al. Gata3 drives development of RORγ⁺ group 3 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2014;211:199-208.
 35. Sonnenberg GF, Monticelli LA, Elloso MM, Fouser LA, Artis D. CD4⁺ lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut. *Immunity* 2011;34:122-34.
 36. Tumanov AV, Koroleva EP, Guo X, Wang Y, Nedospasov S, et al. Lymphotoxin controls the IL-22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge. *Cell Host Microbe* 2011;10:44-53.
 37. Kearley J, Buckland KF, Mathie SA, Lloyd CM. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:772-81.
 38. Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol* 2011;12:1071-7.
 39. Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 2012;36:451-63.
 40. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage- CD25⁺ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol* 2012;188:1503-13.
 41. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011;12:1045-54.
 42. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
 43. Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, Mercier I, Brombacher F, Quesniaux V, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006;203:2715-25.
 44. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008;181:4089-97.
 45. Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, et al. IL-17A produced by αβ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med* 2012;18:547-54.
 46. Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, Hall JA, Bouladoux N, Boyd A, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science* 2014;343:432-7.
 47. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:297-336.
 48. Meyer EH, Goya S, Akbari O, Berry GJ, Savage PB, Kronenberg M, et al. Glycolipid activation of invariant T cell receptor+ NK T cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2782-7.
 49. Albacker LA, Chaudhary V, Chang YJ, Kim HY, Chuang YT, Pichavant M, et al. Invariant natural killer T cells recognize a fungal glycosphingolipid that can induce airway hyperreactivity. *Nat Med* 2013;19:1297-304.
 50. Agea E, Russano A, Bistoni O, Mannucci R, Nicoletti I, Corazzi L, et al. Human CD1-restricted T cell recognition of lipids from pollens. *J Exp Med* 2005;202:295-308.
 51. Wingender G, Rogers P, Batzer G, Lee MS, Bai D, Pei B, et al. Invariant NKT cells are required for airway inflammation induced by environmental antigens. *J Exp Med* 2011;208:1151-62.
 52. Kim HY, Chang YJ, Chuang YT, Lee HH, Kasahara DI, Martin T, et al. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 deficiency eliminates airway hyperreactivity triggered by the recognition of airway cell death. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:414-25.e6.
 53. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012;336:489-93.
 54. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Falrländer C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
 55. Carding SR, Egan PJ. Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2002;2:336-45.
 56. Skeen MJ, Ziegler HK. Activation of gamma delta T cells for production of IFN-γ is mediated by bacteria via macrophage-derived cytokines IL-1 and IL-12. *J Immunol* 1995;154:5832-41.
 57. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Brereton CF, Lavelle EC, Mills KH. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 2009;31:331-41.
 58. Zhang L, Liu J, Wang E, Wang B, Zeng S, Wu J, et al. Respiratory syncytial virus protects against the subsequent development of ovalbumin-induced allergic responses by inhibiting Th2-type γδ T cells. *J Med Virol* 2013;85:149-56.
 59. Glanville N, Message SD, Walton RP, Pearson RM, Parker HL, Laza-Stanca V, et al. γδ T cells suppress inflammation and disease during rhinovirus-induced asthma exacerbations. *Mucosal Immunol* 2013;6:1091-100.